

Aus der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie der
Universitätsfrauenklinik der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
Direktor Prof. Dr. med. W. Lichtenegger



DISSERTATION

Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei fetalen Chromosomenanomalien in der pränatalen Ultraschalldiagnostik an der Universitätsfrauenklinik der Charité

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Frau Anke Bierlich
geb. am 11.08.1972 in Riesa

Dekan: Prof. Dr.med. M. Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr.med. Rempen, Würzburg
 2. PD Dr.med. Faber, Leipzig
 3. PD Dr.med. Chaoui, Berlin

eingereicht: Januar 1998

Datum der Promotion: 29.06.1998

Zusammenfassung

Eines der Ziele der pränatalen Diagnostik ist die rechtzeitige Entdeckung von fetalen Erkrankungen und Fehlbildungen. Bei 11-20% der sonographisch diagnostizierten Fehlbildungen liegen chromosomale Aberrationen zugrunde (Holzgreve et al.1990, Gagnon et al.1992). Klinisch relevant sind vor allem die Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie sowie in einigen wenigen Fällen Mosaik und Strukturaberrationen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von ausgewerteten Fällen fetaler Chromosomenanomalien die jeweiligen Spektren sonographischer Auffälligkeiten darzustellen. Für die einzelnen Fehlbildungen und Hinweiszeichen sollten die häufigsten zugrundeliegenden Chromosomenstörungen herausgefunden werden. Dazu wurden retrospektiv die Ultraschallbefunde von 118 Feten mit Chromosomenaberrationen analysiert, die in einem Zeitraum von 3,5 Jahren (1994-1997) an der Abteilung "Pränatale Diagnostik und Therapie" der Universitätsfrauenklinik der Charité diagnostiziert wurden.

Material und Methoden: Der Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen der 11.-38. (Median 20.SSW) Schwangerschaftswoche. Vor der 24.SSW. wurden 80% (94/118) der Fälle erkannt. Bei 60% (71/118) der Schwangeren war ein auffälliger Ultraschallbefund der Grund zur Überweisung an das Perinatalzentrum. 75% der Schwangeren (88/118) waren jünger als 35 Jahre. Neben Fehlbildungen im Bereich des ZNS, des Schädels/Gesichts, des Herzens, des Abdomens, der Nieren und der Extremitäten wurden auch zystische Hygromata colli, intrauterine Wachstumsretardierung und Anomalien des Fruchtwassers und der Plazenta analysiert. Als Hinweiszeichen wurden Anomalien des ZNS (dilatierter Cisterna magna, dilatierter Lateralventrikel, Plexus choroideus-Zysten, Brachycephalie), Nackenödem, Pyelectasie, echogener Darm, singuläre Umbilikalarterie, relativ verkürzter Femur, hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers und echogener Focus im Herzen untersucht.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen: Die einzelnen Chromosomenanomalien zeigen jeweils typische Spektren an Fehlbildungen und Hinweiszeichen. Die Bilder der Trisomie 18 und Trisomie 13 überlappen sich, so daß allein mit Hilfe von Ultraschall die Unterscheidung nicht immer möglich ist. Aufgrund der Tatsache, daß die Ursache fetaler Fehlbildungen häufig Chromosomenanomalien sind, sollte die sonographische Diagnose einer Fehlbildung unabhängig vom mütterlichen Alter oder der Schwangerschaftswoche eine Bestimmung des fetalen Chromosomensatzes nach sich ziehen. Anhand der vorliegenden Studie konnte jedoch auch nachgewiesen werden, daß die beschriebenen Hinweiszeichen Marker chromosomaler Anomalien sind, die zur Erhöhung der Sensitivität des Ultraschalls bei der Entdeckung von Chromosomenstörungen beitragen. Damit bestätigt sich die bisher angewandte Vorgehensweise der invasiven Diagnostik bei Vorliegen von mindestens zwei Hinweiszeichen, wobei zukünftig auch Anomalien wie der echogene Focus im Ventrikel des fetalen Herzens, ZNS-Hinweiszeichen, singuläre Umbilikalarterie und die verkürzte Femurlänge einbezogen werden sollen.

Abstract

One of the objects of prenatal diagnostics is the early detection of fetal illnesses and malformations. About 11-20% of sonographically diagnosed malformations show underlying chromosomal defects. (Holzgreve et al. 1990, Gagnon et al. 1992). Of clinical interest are Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, Monosomy X and Triploidy, in a few cases mosaics and structural aberrations.

The **aim** of this study was to demonstrate typical features of the respective chromosomal aberrations on the basis of analysed cases of fetal chromosomal abnormalities. For the individual malformations and minor anomalies the aim was to find out the most frequent underlying chromosomal defects. Ultrasound findings of 118 affected fetuses were evaluated retrospectively, diagnosed during a period of 3.5 years (1994-1997) at our unit of Prenatal Diagnostics and Therapy, Dept. of Obstetrics and Gynecology Charité.

Material and methods: Time of diagnosis was between 11.-38.week (median 20.week). 80% of cases (94/118) were detected before 24 weeks of gestation. Ultrasound findings were indication for referral to our centre in 60% of cases (71/118). 75% of pregnant woman (88/118) were younger than 35 years. The following structural malformations and pathologic findings were evaluated: malformations of the brain, head/face, the heart, the abdomen, the kidneys, extremities, cystic hygromata, intrauterine growth retardation and abnormalities of amnion fluid and placenta. Furthermore we studied the following markers: anomalies of the brain (dilated Cisterna magna and lateral ventricles, choroid plexus cysts, brachycephaly), nuchal thickening, pyelectasis, echogenic bowel, singular umbilical artery, relatively short femur, hypoplastic middle phalanx of the 5th digit and intracardiac echogenic focus.

Results and conclusions: Each chromosomal aberration demonstrates its own sonographical feature of malformations and minor anomalies. Ultrasound findings of Trisomy 18 and Trisomy 13 overlap each other so that by sonography alone the distinction is not always possible. After diagnosing a malformation fetal karyotyping should be offered to the patient, independent of maternal age. On the results of this study we can conclude that the minor anomalies described above contribute to increase the sensitivity of sonography in detecting fetal chromosomal defects. Thus the methodology of applying invasive testing in the presence of at least two minor anomalies is acknowledged, whereby in the future also anomalies like intracardiac echogenic focus, abnormalities of the brain, singular umbilical artery and short femur should be taken into the evaluation.

EINLEITUNG	2
LITERATURSTUDIUM	3
Chromosomenstörungen und ihre Entstehung	3
Pränatale Diagnostik	4
Fehlbildungen	7
Fehlbildungen des ZNS	7
Schädel- und Gesichtsdysmorphien	8
Thorax- und Abdomenfehlbildungen	10
Nierenfehlbildungen	13
Extremitäten	13
Plazenta, Fruchtwasser	13
Wachstumsretardierung	14
Hinweiszeichen	14
Hinweiszeichen des ZNS	14
Nackenödem	16
Singuläre Umbilikalarterie	17
Pyelektasie	18
Hyperechogene Darmschlingen	18
Hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers	18
Relativ verkürzter Femur	18
Echogener Focus im fetalen Herzen	19
Die Chromosomenanomalien	20
Trisomie 21 (Down Syndrom)	20
Trisomie 18 (Edwards Syndrom)	21
Trisomie 13 (Patau Syndrom)	21
Triploidie	22
Monosomie X (Turner-Syndrom)	23
PATIENTEN UND METHODEN	24
ERGEBNISSE	26
Allgemeines	26
Fehlbildungen	29
ZNS- Fehlbildungen	29
Schädel- und Gesichtsdysmorphien	30
Zystisches Hygroma colli	31
Nicht immunologischer Hydrops fetalis	32
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	34
Abdomenfehlbildungen	36

Nierenfehlbildungen	37
Extremitätenfehlbildungen	38
Fruchtwasser und Plazenta	39
Wachstumsretardierung	40
Hinweiszeichen	41
ZNS-Hinweiszeichen	41
Nackenödem	43
Singuläre Umbilikalarterie	45
Pyelectasie	45
Echogener Darm	46
Hypoplastische Mittelphalanx des V. Fingers	47
Relativ verkürzter Femur	47
Echogener Focus im fetalen Herzen	48
Die Chromosomenanomalien und ihre Zeichen	49
DISKUSSION	55
ZUSAMMENFASSUNG	69
THESEN	79

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

(A)IUGR	(Asymmetrische) Intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterine growth retardation)
AS	Aortenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
assoz.	assoziiert
AVSD	Atrioventrikularseptumdefekt, AV-Kanal
BPD	Biparietaler Durchmesser
CAVSD	Kompletter AV-Kanal
CHD	Congenital Heart Disease
CVS	Chorionbiopsie (Chorionic Villus Sampling)
DORV	Double outlet right ventricle
EWD	Einweisungsdiagnose
FL	Femurlänge
FW	Fruchtwasser
ges.	gesamt
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HLHS	Hypoplastisches Linksherz Syndrom
ISTA	Aortenisthmusstenose
LVO	Linksventrikuläre Obstruktion
Malf.	Malformation
MoM	Vielfaches des Medians (Multiple of Median)
(MS)-AFP	(Mütterliches Serum)-Alphafetoprotein
NS	Nabelschnur
NIHF	Nichtimmunologischer Hydrops fetalis
PCZ	Plexus choroideus Zyste
PE	Pericarderguß
Plaz.	Plazenta
Sonst.	Sonstige
SSW	Schwangerschaftswoche
SUA	Singuläre Umbilikalarterie
Syindr.	Syndrom
TAC	Truncus arteriosus comunis
TAPVD	Totale Anomale Pulmonalvenen Drainage
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Fallot'sche Tetralogie (Tetralogy of Fallot)
TOP	Schwangerschaftsbeendigung (Termination of Pregnancy)
Tris.	Trisomie
Tripl	Triploidie
uE3	Unkonjugiertes Östriol
US	Ultraschall
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	Zentralnervensystem

EINLEITUNG

Viele numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen gehen mit einzelnen oder multiplen Fehlbildungen einher. Die enge Assoziation zwischen pränatal sonographisch entdeckten Fehlbildungen und Chromosomenstörungen wurde mehrfach belegt. [108,109] (Rezai et al.1991, Rizzo et al.1996b) Bei 11-20% der Feten mit strukturellen Anomalien bzw. mit Auffälligkeiten des Fruchtwassers und der Plazenta findet man chromosomale Aberrationen [40 (Holzgreve et al.1990, Gagnon et al.1992). Vor allem im späteren Verlauf der Schwangerschaft zeigt jedes Syndrom sein eigenes Spektrum an Fehlbildungen [145,131] (Wladimiroff et al.1995, Snijders, Nicolaides 1996a).

Unter Lebendgeborenen beträgt die Inzidenz chromosomaler Störungen etwa 1 auf 180 (0,56%). Davon ist ein Drittel Fehlern autosomaler Chromosomen zuzuordnen, ein Drittel gonosomalen Fehlern und ein Drittel den Translokationen und anderen strukturellen Defekten (Simpson et al.1982) [125]. Pränatal beobachtet man eine andere Verteilung der Chromosomenaberrationen. Im zweiten Trimenon fanden Ferguson-Smith und Mitarbeiter (1984) [38] zwei Drittel autosomale Trisomien, 17% Fehlverteilungen der Gonosomen und 19% Translokationen und sonstige Anomalien.

Die pränatale Inzidenz liegt im Vergleich zu neonatalen Untersuchungen höher. Dies wird auf eine hohe intrauterine Mortalität von Feten mit Chromosomenanomalien zurückgeführt (Rizzo et al.1996) [109]. Aneuploidie findet sich bei 60% der spontanen Aborte und 6% der Totgeborenen (im Gegensatz zu 0,6% unter den Lebendgeborenen). Etwa ein Drittel aller im zweiten Trimester diagnostizierten Feten mit Trisomie 21 und mehr als zwei Drittel der Feten mit Trisomie 18 sterben intrauterin vor dem errechneten Geburtstermin (Hook EB 1983) [56]. Die hohe Mortalität setzt sich auch postnatal fort. Nur die Hälfte der mit Down Syndrom und wenige der mit Edwards oder Patau Syndrom geborenen Kinder erreichen das 5. Lebensjahr.

Mit der Einführung der Ultraschalltechnik eröffneten sich für die moderne Geburtshilfe neue Wege der pränatalen Diagnostik und Therapie. Während zu Beginn vor allem die Lage der Plazenta, Vitalität und fetales Wachstum sowie Mehrlingsgraviditäten sonographisch beurteilt wurden, können seit der Entwicklung hochauflösender Geräte auch fetale Fehlbildungen einzelner Organe diagnostiziert werden. Mittels transvaginaler Sonographie lassen sich bereits im ersten Trimenon zystische Hygromata und hydropische Entwicklungen darstellen (Cullen et al.1995) [34]. In den letzten zehn Jahren wurde mit der Verbesserung des Auflösungsvermögens der Ultraschallgeräte und wachsender Erfahrung der Untersucher in zunehmendem Maße auch die Bedeutung von minor Anomalien als Marker chromosomaler Aberrationen erkannt. Die pränatale Sonographie ist eine nichtinvasive Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität. Für das Entdecken chromosomaler Anomalien liegen diese derzeit an einem Zentrum der Stufe III bei etwa 55% bzw. 92% (Sohn et al.1996) [134]. Dies kommt vor allem Schwangeren zugute, bei denen aufgrund eines niedrigen a priori Risikos für das Auftreten einer chromosomalen Störung die invasive Diagnostik nicht indiziert ist, denn 80% der Kinder mit Down Syndrom werden von Frauen geboren, die nicht in die Gruppe des sogenannten Altersrisikos fallen (Adams et al.1981) [3].

ZIEL DER ARBEIT

In der vorliegenden retrospektiven Studie soll das in 3,5 Jahren in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité gesammelte Datenmaterial der Ultraschalldiagnostik von 118 Schwangeren mit fetalen Chromosomenanomalien ausgewertet werden. Auf die folgenden beiden Fragestellungen soll anhand der Ergebnisse eine Antwort gefunden werden:

- Mit welchen Chromosomenstörungen ist bei einer bestimmten *Fehlbildung* oder einem bestimmten *Hinweiszeichen* zu rechnen ?
- Welches Spektrum an sonographisch erfaßbaren Fehlbildungen ist bei *bekannter Chromosomenaberration* zu erwarten ?

LITERATURSTUDIUM

Chromosomenstörungen und ihre Entstehung

Bei Veränderungen der Chromosomen unterscheidet man zwischen *numerischen* und *strukturellen* Abweichungen vom normalen Chromosomengehalt der Zelle.

Bei Fehlverteilung eines Chromosoms bei der Zellteilung entsteht eine Tochterzelle mit einem überzähligen und eine mit einem fehlenden Chromosom. Findet sich ein überzähliges Chromosom in der Zygote, spricht man von einer Trisomie. Bei einem fehlendem Chromosom wird demzufolge von einer Monosomie gesprochen. Klinische Bedeutung haben vor allem die Trisomien der autosomalen Chromosomen 13; 18 und 21, sowie die Monosomie des Gonosoms X und die Geschlechtschromosomenkonstellation XXY. Liegt der haploide Chromosomensatz dreifach vor, spricht man von einer Triploidie. Die häufigste Ursache für numerische Chromosomenaberrationen als Spontanmutation ist das Nichtauseinanderweichen (Nondisjunction) zweier homologer Chromosomen in der Anaphase der ersten oder zweiten meiotischen Teilung. Durch die Fehlverteilung von Chromosomen während der elterlichen Keimzellreifung kommt es zur Bildung aneuploider Keimzellen und nach der Befruchtung zur Bildung einer aneuploiden Zygote. Die Ursache für das meiotische Nondisjunction ist bisher nicht geklärt. Es ist jedoch bekannt, daß das mütterliche Alter in hohem Maße mit einem erhöhten Risiko für numerische Aberrationen korreliert. Das väterliche Alter konnte nur bei der Entstehung des Klinefelter Syndroms (47,XXY) als Risikofaktor bestätigt werden. Kommt es während der ersten mitotischen postzygotischen Teilungen in einer der Zellen zum Nondisjunction, entsteht ein Mosaik gesunder und aneuploider Zellen. Die Proportion der Zellklone untereinander ist abhängig vom Zeitpunkt des Ereignisses nach der Zygotenbildung. Je später das Nondisjunction erfolgt, desto geringer ist der Anteil aneuploider Zellen am Mosaik, und um so geringer ist die Ausprägung des pathologischen Phänotyps (Murken, Cleve 1993) [85].

Strukturelle Aberrationen sind intrachromosomale oder interchromosomale Umbauten. Dabei kann es zum Verlust bzw. zur Vervielfachung von Genmaterial kommen (unbalancierte Aberration), was mit der Manifestation eines pathologischen Phänotyps einhergeht. Die wichtigsten Strukturveränderungen sind Translokation, Inversion, Deletion, Insertion, Duplikation, Ringchromosom und Isochromosom. Liegt in den elterlichen Keimzellen eine balancierte chromosomale Translokation vor, kann es beim Feten zu einer unbalancierten Form der Chromosomenanomalie und damit zu morphologischen Veränderungen kommen. Etwa die Hälfte der strukturellen Aberrationen entsteht jedoch durch Neumutation (de novo).

Ursachen von Chromosomenstörungen

Während in vitro durch *chemische Noxen* (DNA-, RNA-Analoga, alkylierende Substanzen, Akridin-Farbstoffe, Karzinogene) sowie *ionisierende Strahlung* (Roentgenstrahlung, γ -Strahlung) Veränderungen an genetischem Material induziert und damit deren mutagene Wirkung nachgewiesen werden konnte, gibt es bisher keinen Hinweis dafür, daß bei fetalen Chromosomenaberrationen chemische Noxen oder Strahlen die Auslöser waren. Die häufigste Ursache chromosomaler Anomalien sind *Spontanmutationen* ohne erkennbare Ursache. Numerische Aberrationen (Genommutationen) treten etwa mit einer Rate von 1 auf 100 Zellteilungen auf. Die Mutationsrate für strukturelle Veränderungen beträgt etwa 1 auf 1500 Zellteilungen. Ein Versagen der nucleären Reparatursmechanismen kann zum Persistieren von strukturellen Aberrationen führen. Für einzelne Gene (Genmutation) wird in Abhängigkeit vom Genort eine Mutationsrate zwischen 1:10000 und 1:100000 angenommen (Murken, Cleve 1993) [85].

Eine signifikante Korrelation wurde zwischen erhöhtem *mütterlichen Alter* und der Häufung numerischer Mutationen gefunden. Es besteht die Vermutung, daß es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Alter und nachlassender natürlicher Selektion der Keimzellen gibt. Bei erhöhtem *väterlichen Alter* wurden dagegen häufiger Genmutationen in Zusammenhang mit verschiedenen Syndromen gefunden.

Pränatale Diagnostik

Wer hat ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen ?

Die pränatale Chromosomenanalyse muß aufgrund der ihr innewohnenden Risiken und der anfallenden Kosten bisher noch bestimmten Risikogruppen vorbehalten bleiben. Dazu gehören Schwangere, die älter als 35 Jahre sind oder, die in der Anamnese ein Kind mit Aneuploidie aufweisen; beziehungsweise, wenn bei den Eltern eine balancierte Translokation oder andere Chromosomenveränderungen bekannt sind. Eine weitere Indikation stellen ein erhöhter oder erniedrigter mütterlicher Serumalphafetoproteinspiegel, sowie abweichende Serumspiegel für HCG und Östriol dar. Sonographische Auffälligkeiten des Feten und der Secundinae sind häufig Ausdruck einer chromosomalen Störung und damit Indikation zur Karyotypisierung.

Altersbezogenes Screening

Das mütterliche Alter korreliert in hohem Maße mit der Häufigkeit chromosomaler Abweichungen wie Trisomie 18, Trisomie 13 und Trisomie 21, Triplo X-Syndrom und Klinefelter Syndrom (Ferguson-Smith et al.1984) [38]. Für die Monosomie X konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Mütterliches Alter und die Wahrscheinlichkeit einer Aneuploidie stehen in exponentiellem Verhältnis (Simpson et al.1982) [125]. So beträgt das spezifische Risiko für Trisomie 21 einer Frau mit 35 Jahren im zweiten Trimester 1 zu 274, während es bei einer Frau im Alter von 48 Jahren bereits 1 zu 10 beträgt. Der Trend der letzten Jahrzehnte hin zu kleineren Familien hat die Zahl der Schwangeren über 35 Jahre deutlich reduziert. Der Effekt davon ist eine Veränderung der Inzidenz beispielsweise für Down Syndrom von 1,3 pro 1000 im Jahr 1960 auf 0,99 pro 1000 Lebendgeborene im Jahr 1978. Diese demographischen Veränderungen haben die Effizienz des altersabhängigen Screenings vermindert. Nur noch 5% der Schwangeren haben ein erhöhtes Alter; nur 20% der erkrankten Kinder werden von Müttern über 35 Jahren geboren (Adams M.1981) [3]. Das bedeutet, daß 80% der Kinder aus der Gruppe der Schwangerschaften mit einem niedrigen a priori Risiko stammen und so mit einem auf dem Alter basierenden Screening nicht erfaßt werden.

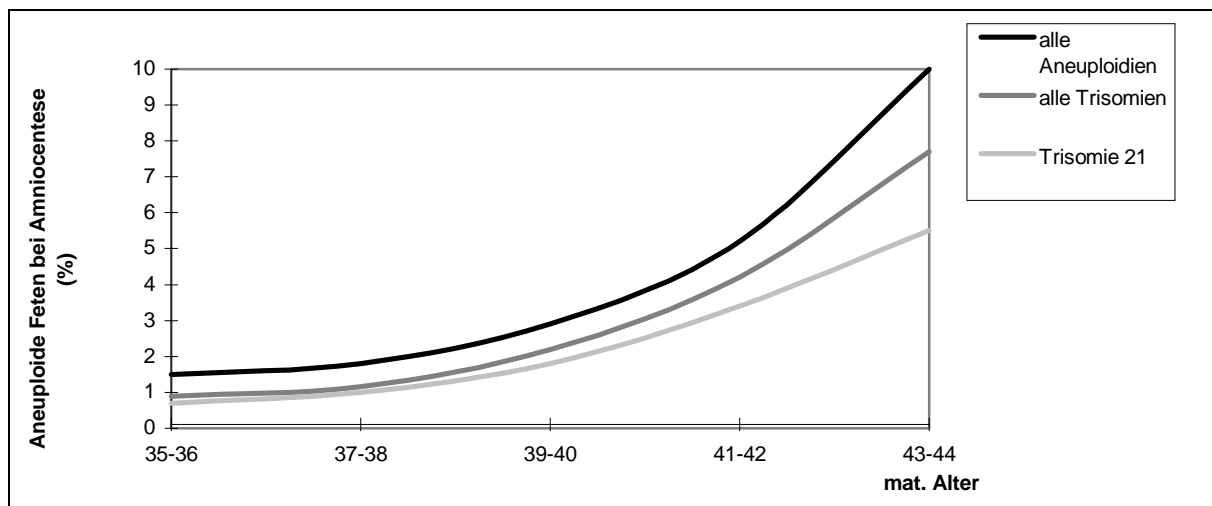


Abbildung 1: Risiko für Aneuploidie bei Amniocentese im 2.Trimenon und mütterliches Alter. Das Risiko zeigt ein exponentielles Verhältnis zum mütterlichen Alter. (Nach: Simpson et al.: Genetics in Obstetrics and Gynecology, Philadelphia, Grune & Stratton, 1982) [125]

Serum-Screening

Der Zusammenhang zwischen erniedrigten mütterlichen Serum-Alphafetoprotein-Werten (MS-AFP) und einem Morbus Down wurde 1984 erstmals beschrieben (Merkatz et al. 1984) [81], nachdem die Bestimmung des Alphafetoproteins vorher ausschließlich zur Entdeckung von Neuralrohrdefekten genutzt wurde. In den 80er Jahren konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe der Parameter Alphafetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin (HCG) und unkonjugiertes Östriol (uE3) eine wesentlich bessere Risikoabschätzung für das Auftreten eines Down Syndroms möglich ist als anhand des mütterlichen Alters allein. Daraufhin wurde in Deutschland und anderen Ländern das Serum-Screening (Triple-Diagnostik) eingeführt. Im zweiten Trimenon finden sich im Serum einer Schwangeren mit fetaler Trisomie 21 erniedrigte Konzentrationen für AFP und uE3 sowie eine erhöhte Konzentration des HCG, wobei der HCG-Spiegel die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist. Bei Feten mit Trisomie 18 fielen extrem erniedrigte Werte für HCG und uE3 im mütterlichen Serum auf. Das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung wird errechnet, indem das altersspezifische Risiko je nach Höhe der Serumkonzentrationen modifiziert wird (Bartels, Caesar 1992/93) [6].

Die Konzentrationen der drei Parameter werden in der 16.-18.SSW. radioimmunologisch im mütterlichen Serum bzw. Plasma bestimmt. Voraussetzung für eine korrekte Risikoabschätzung ist die genaue Angabe des Schwangerschaftsalters, möglichst nach Ultraschallbestimmung um die 10.SSW. sowie die Korrektur bezogen auf das Körpergewicht, eventuellen Zigarettenkonsum und Diabetes mellitus. Bei Bestehen von Mehrlingsgravidiäten sowie bei stattgefundenen fetomaternaler Transfusion ist keine Risikoabschätzung möglich. Das Risiko für das Vorliegen eines Down Syndroms wird als erhöht betrachtet, wenn das individuelle Risiko größer als 1:380 ist oder die HCG-Konzentration über 3,5 MoM liegt. Bei einer HCG-Konzentration unter 0,25 MoM liegt ein erhöhtes Trisomie 18-Risiko vor. Unter 51 Schwangeren mit erhöhtem individuellen Risiko findet sich eine Schwangerschaft mit Trisomie 21 (Metaanalyse, Bartels, Caesar 1992/93) [6].

Unter optimalen Voraussetzungen können durch die Kombination von mütterlichem Alter und Triple-Diagnostik bis zu 60% aller Schwangerschaften mit Trisomie identifiziert werden (Wald, Cuckle et al. 1988) [141]. Interessanterweise nehmen jedoch nicht alle Schwangeren das Angebot der invasiven Diagnostik in Anspruch. In der Gruppe der Frauen mit einem Risiko von 1:200 bis 1:400 entschieden sich nur zwei Drittel der Schwangeren für die Amniocentese, während es bei einem Risiko von 1:50 immerhin 97% waren (Holzgreve W. et al. 1992) [55].

Weitere Parameter im mütterlichen Serum und Urin im ersten und zweiten Trimenon werden derzeit untersucht, um die Treffsicherheit der Diagnostik zu erhöhen und so früh wie möglich die Diagnose stellen zu können. Für die Urin-Marker β -Core, freies β -HCG und Gesamtöstriol konnten in der 10.-14.SSW. jedoch nur 34%, 36% bzw. 32% Entdeckungsrate gefunden werden, so daß das optimale Screening-Programm im ersten Trimenon voraussichtlich aus Serum- β -HCG, Schwangerschaftsassoziertem Plasmaprotein A (PAPP-A) und Nackenödem bestehen könnte (Spencer et al. 1997) [135].

Invasive Diagnostik

Amniocentese

Nachdem 1966 von Steele und Breg die Möglichkeit der Kultur und Karyotypisierung von Amnionzellen demonstriert worden war, wurden in den 60er Jahren die ersten transvaginalen, bald darauf transabdominalen *Amniocentesen* durchgeführt. Diese erfolgten „blind“; erst in den 1970-er, 80-er Jahren ging man dazu über, mit Ultraschall ein plazentafreies Areal auf dem Abdomen zu markieren, welches dann später punktiert wurde. Heute erfolgt die Amniocentese unter kontinuierlicher Real-time-Ultraschallkontrolle, bei der ständig die Lokalisation der Nadelspitze überwacht wird.

Die genetische Amniocentese ist derzeit die gebräuchlichste Methode zur Materialgewinnung für die Chromosomenanalyse. Ihre Hauptvorteile liegen in ihrer einfachen Durchführbarkeit und Sicherheit. Die Abortrate, die der Amniocentese zugeschrieben wird, liegt etwa 1% über dem Risiko der normalen Schwangerschaft (Tabor et al. 1986) [136]. Ein Vorteil ist die gleichzeitige Beurteilung möglicherweise erhöhter AFP-Spiegel im Fruchtwasser, die einen Hinweis auf das Vorliegen einer Spaltbildung geben können. Der Nachteil liegt im relativ späten Zeitpunkt, zu dem die Amniocentese durchgeführt wird (15.-20. SSW p.m.). Hinzu kommt die Zeit, die für das Kultivieren der fetalen Zellen nötig ist (10-14 Tage). Die Frühamniocentese in der 10.-13. SSW erwies sich im Vergleich zur Chorionzottenbiopsie als ungünstiger, da sie bei gleicher Erfolgsrate bei der Diagnosestellung ein 2-3% höheres Abortrisiko birgt.

Chorionbiopsie

Seit den 80-er Jahren hat sich die *Chorionzottenbiopsie* (CVS) zu einer alternativen Methode der Chromosomenanalyse entwickelt. Der entscheidende Vorteil ist die Möglichkeit der Karyotypisierung bereits in der 8.-12. SSW. und die zudem kürzere Zeit zur Zellanalyse. Eine höhere technische Versagerquote (10%) und das Auftreten von Mosaiken in der Plazenta; die beide nachfolgend eine Kontrollamniocentese erfordern; sind Nachteile der Methode. Das Abortrisiko bei der Chorionbiopsie im ersten Trimester ist das gleiche wie bei der Amniocentese im zweiten Trimester. Crombach und Mitarbeiter (1992) [33] berichten über eine „fetal loss“-Rate von 4% bei Feten mit unauffälligem Ultraschallbefund und 10% bei pathologischem Sonogramm im zweiten und dritten Trimenon. Die Biopsie wird im ersten Trimester transzervikal durchgeführt. Nachdem auch im zweiten und dritten Trimenon ausreichend mitotische Aktivität der Chorionzotten nachgewiesen wurde, wird der Einsatz der transabdominalen Plazentabiopsie als zusätzliche Methodik neben der Amniocentese diskutiert. (Crombach et al.1992) Mit dieser Methode ist die schnelle Karyotypisierung innerhalb von 1-3 Tagen möglich. Da über Schädigungen der Extremitäten durch Trauma bei CVS vor der 10.SSW. berichtet wurde, wird empfohlen, die Biopsie erst nach Abschluß der Extremitäten-entwicklung in der 11. Woche durchzuführen.

Cordocentese

Die *Cordocentese*, die direkte Entnahme von fetalem Blut aus der Nabelschnurvene (ab der 20.SSW.) im zweiten und dritten Trimester, ist eine weitere Möglichkeit zur schnellen und sicheren Karyotypisierung. Außer der Chromosomenanalyse mit Hilfe von Direktpräparation peripherer Lymphocyten können hiermit gleichzeitig wichtige Informationen über den Feten, wie fetaler Hämatokrit, Hämoglobin, Protein- und Antikörperspiegel sowie Viruskulturen gewonnen werden. Nach Maxwell und Mitarbeitern (1991) [80] lag die Abortrate innerhalb von 2 Wochen nach Cordocentese bei morphologisch unauffälligen Feten bei 1%, bei Feten mit strukturellen Anomalien bei 7%, bei Wachstumsretardierung bei 14% und bei Feten mit Hydrops bei 25%.

Ultraschall

Neben dem Verfolgen des fetalen Wachstums und der Überwachung invasiver Eingriffe spielt die Sonographie die zentrale Rolle bei der Erkennung von Fehlbildungen. Obwohl die Sonographie nicht direkt den aneuploiden Feten „diagnostizieren“ kann, ist das Entdecken von *Fehlbildungen* beim Ultraschall-Screening derzeit die wichtigste Indikation zur pränatalen genetischen Diagnostik, denn die meisten Feten mit chromosomalen Störungen stammen von Patientinnen ohne bekannte Risikofaktoren. Um bei Auffälligkeiten entscheiden zu können, ob eine Chromosomenanalyse indiziert ist, müssen Häufigkeit von Chromosomenaberrationen sowie charakteristische Hinweise und assoziierte Fehlbildungen bekannt sein. Bei auffälligem Befund schließt sich automatisch die Suche nach möglichen weiteren Anomalien an.

Um die Sensitivität der Sonographie bei der Entdeckung der autosomalen Trisomien zu erhöhen, führten Benacerraf und Mitarbeiter (1994) [12] einen Sonographischen Scoring Index ein. Nackenödem (Os occipitale-Hautoberfläche $\geq 6\text{mm}$) und größere Fehlbildungen erhalten in der Skala 2 Punkte, alle weiteren Befunde, wie relativ verkürzter Femur (FL gemessen/FL erwartet $\leq 0,9$), Pyelectasie (ap $\geq 4\text{mm}$), hyperechogener Darm (Echogenität wie umgebende Knochen) und Plexus choroideus Zysten erhalten jeweils einen Punkt. Bei einem Score von 2 und darüber wird die Karyotypisierung empfohlen. Mit diesem Vorgehen war es in einer prospektiven Studie bei Risiko-Schwangerschaften (erhöhtes mütterliches Alter, erniedrigte MS-AFP-Werte oder sonographische Auffälligkeiten) zwischen 14 und 21 SSW. möglich, 73% der Feten mit Down Syndrom (n=33), 85% der Feten mit Trisomie 18 (n=11) und 100% der Feten mit Trisomie 13 (n=2) zu identifizieren. Die Sensitivität und Spezifität für das Entdecken einer Trisomie 21 lag bei 73% bzw. 96%. Der Test hatte für Schwangere mit einem altersspezifischen Risiko von 1:250; 1:500 und 1:1000 einen positiven prädiktiven Wert von 7,2%, 3,7% bzw. 1,9% (Benacerraf et al.1994).

Tabelle 1: Scoring Index nach Benacerraf und Mitarbeitern (1994) [12]

Major Anomalie	2	Relativ verkürzte Femurlänge	1
Nackenödem	2	Pyelectasie	1
		Hyperechogener Darm	1
		Plexus choroideus-Zysten	1

Fehlbildungen

Fehlbildungen des ZNS

Holoprosencephalie

Die Häufigkeit der Holoprosencephalie liegt in den verschiedenen Studien zwischen 1 zu 2500 und 1 zu 16000 Neugeborenen (DeMeyer W 1977). Da die intrauterine Letalität der Feten mit Holoprosencephalie erhöht ist, wird die Diagnose pränatal mit 1 zu 1000 häufiger als zur Geburt gestellt (Snijders, Nicolaides 1996) [131]. Oft liegen Chromosomenaberrationen oder genetische Erkrankungen mit autosomal dominantem oder rezessivem Erbgang zugrunde, in den meisten Fällen ist die Ursache jedoch unbekannt.

In 7 Studien mit insgesamt 132 Fällen, zusammengetragen von Snijders und Nicolaides, fanden sich bei 33% der Feten mit Holoprosencephalie chromosomale Anomalien. Bei isoliert aufgetretener Holoprosencephalie waren es nur 4%, während unter den Fällen mit multiplen Fehlbildungen 39% eine Chromosomenstörung aufwiesen. Nyberg und Mitarbeiter (1990b) [98] fanden unter den Feten mit alobärer oder semilibärer Holoprosencephalie 40-60% Chromosomenstörungen, vor allem Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie und strukturelle Defekte.

Häufig tritt Holoprosencephalie assoziiert mit anderen Fehlbildungen, wie Omphalozele und Zystennieren auf. Während Nyberg und Kollegen (1988) [96] berichten, daß die Anwesenheit von Gesichtsdysmorphien die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden Chromosomenanomalie erhöht, fanden Berry und Mitarbeiter (1990) [13] unter den Feten mit assoziierten Gesichts-fehlbildungen keine Chromosomenabweichungen.

Agenesie des Corpus Callosum

Eine Agenesie des Corpus callosum wurde in Zusammenhang mit Trisomie 13, 18 und Triploidie sowie Translokationen beobachtet. Snijders und Nicolaides (1996a) [131] fanden bei 7% von 137 Feten mit Trisomie 18 eine Corpus callosum-Agenesie. Alle Fälle waren mit zusätzlichen Fehlbildungen assoziiert. Aufgrund der geringen Anzahl der in utero diagnostizierten Fälle bleibt die Frequenz von Chromosomenanomalien bei Corpus callosum-Agenesie insgesamt jedoch unklar.

Hydrocephalus , Spina bifida

Hydrocephalus und Spina bifida werden mit verschiedenen Chromosomenanomalien, insbesondere mit Trisomie 18, 13 und Triploidie in Verbindung gebracht. Chervenak et al. (1984) [29] berichteten von 5 Chromosomenanomalien unter 53 Fällen (9%) mit fetalem Hydrocephalus. Nyberg et al.(1988)[96] fanden in einer Studie von 107 Feten mit ZNS-Fehlbildungen eine Häufigkeit chromosomaler Aberrationen von 3% unter den Feten mit Hydrocephalus, 8% unter den Feten mit Hydrocephalus und Spina bifida und 33% unter den Feten mit Spina bifida. Es ist jedoch unklar, ob die relativ hohe Rate an Chromosomenstörungen unter den Feten mit Spina bifida ohne Ventrikelerweiterung repräsentativ für das reale Risiko ist, oder ob sie aufgrund der geringen Fallzahlen nur einen Zufall widerspiegelt.

Dandy-Walker-Malformation

Die zystische Erweiterung in der Region der Cisterna magna findet man bei genetischen Erkrankungen, wie dem Meckel-Gruber-Syndrom, und bei Chromosomendefekten. Auch Faktoren wie Diabetes mellitus, virale Infektionen sowie Alkohol stehen in Verdacht, an der Entstehung beteiligt zu sein. In der Mehrzahl der Fälle ist die Ätiologie unbekannt.

Beim Dandy-Walker-Syndrom, das gekennzeichnet ist durch zystische Erweiterung des vierten Ventrikels, Aplasie bzw. Hypoplasie des Kleinhirnwurms und obstruktiven Hydrocephalus, findet man sonographisch in der hinteren Schädelgrube eine zentrale Zyste, die mit dem vierten Ventrikel in Verbindung steht, Vermisagenesie oder -hypoplasie und abgeschrägte, anterolateral verlagerte Kleinhirnhemisphären. Es wurden Zystendurchmesser von 7-45mm gemessen (Russ et al.1989)[114]. Nicht immer liegt pränatal ein Hydrocephalus (53%; Romero et al.1988)[111] vor. Differentialdiagnostisch sollten eine Arachnoidalzyste bzw. die Dilatation der Cisterna magna (Normalwert nicht >10mm) abgegrenzt werden.

Die Inzidenz chromosomaler Störungen bei Dandy-Walker-Malformation liegt zwischen 33% und 44% (Russ et al. 1989[114], Snijders, Nicolaides 1996a[131]), hauptsächlich Trisomie 18 sowie verschiedene strukturelle Aberrationen. In seltenen Fällen wurde außerdem über Trisomie 21, Turner Syndrom und Triploidie berichtet.

Es treten zusätzlich sowohl intrakranielle (60%) als auch extrakranielle (25%) Fehlbildungen auf: Ventrikulomegalie, Corpus callosum Agenesie, obstruktive Uropathie, Genital-fehlbildungen, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus und persistierendes Foramen ovale sowie Gesichtsdysmorphien und Fingeranomalien. Die assoziierten Fehlbildungen bei Dandy-Walker-Malformation und Chromosomenanomalie sind jedoch nicht explizit dargestellt.

Schädel- und Gesichtsdysmorphien

Lippenkieferspalten

Spaltbildungen im Bereich des Gesichtes gehören zu den häufigsten angeborenen Anomalien und sind postnatal in 99% der Fälle mit normalem Chromosomensatz assoziiert. (Nicolaides et al.1993)[92] Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten werden mit einer Frequenz von 1:700 Neugeborenen beobachtet und entstehen sowohl bei genetischen als auch bei entwicklungsbedingten Ursachen (Jones et al.1988, Buyse et al.1990). Sie wurden vor allem dann im Zusammenhang mit Chromosomenaberrationen gesehen, wenn gleichzeitig ZNS-Fehlbildungen oder andere Anomalien vorlagen (Berry et al.1990)[13]. In keinem Fall von Chromosomenanomalie wurde eine isolierte Gesichtsspalte beobachtet.

Nicolaides und Mitarbeiter (1993)[92] fanden in ihrer Studie in 48% chromosomale Defekte. Am häufigsten befanden sich unter den Chromosomenanomalien Trisomie 13 (48%) und 18 (12%). Bei Spaltbildungen aufgrund von Chromosomendefekten entsprachen die zusätzlichen Anomalien dem typischen Bild der jeweiligen Aneuploidie.

Gesichtsfehlbildungen und Gesichtsdysmorphie

Chromosomenanomalien können mit Mikrognathie, Makroglossie und mit einer Vielzahl von Augen- und Nasenfehlbildungen, wie Hypo- und Hypertelorismus, Zyklolie, Proboscis und einfach angelegtem Nasenloch einhergehen. Bei der Diagnose von weiteren Fehlbildungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Chromosomenstörung. Gesichtsfehlbildungen wurden bei 14% der Feten mit Trisomie 21, bei 36% der Feten mit Trisomie 18 und 71% der Feten mit Trisomie 13 gefunden (Nicolaides et al. 1993)[92].

In einer Studie über Orbitamessungen fanden Trout et al. (1994)[138] unter 11 Feten mit abweichenden Orbitaabständen 3 Fälle von Aneuploidie (Trisomie 13, Strukturaberrationen). Bei allen drei Feten war der *Hypotelorismus* assoziiert mit weiteren Fehlbildungen wie Holoprosencephalie, kardiovaskulären Fehlbildungen und Gesichtsspalten. Hypotelorismus und Zyklolie waren auch bei den Untersuchungen von Nicolaides und Mitarbeitern (1993)[92] in 45% der Fälle mit Aneuploidie verbunden. Nasen- und Augenfehlbildungen wurden meist zusammen mit Holoprosencephalie beobachtet.

Mikrognathie, gekennzeichnet durch eine kleine Mandibula und ein fliehendes Kinn, findet man regelmäßig zusammen mit weiteren Anomalien bzw. mit Wachstumsretardierung. Nicolaides et al.

(1993)[92] fanden in der von ihnen studierten Hochrisiko-Population bei 66% der Feten mit Mikrognathie chromosomale Störungen, vor allem Trisomie 18 und Triploidie. Die zusätzlichen Anomalien entsprachen jeweils dem typischen Bild der zugrundeliegenden Aneuploidie. Bromley und Benacerraf (1994) fanden unter 20 Feten mit Mikrognathie fünf Chromosomenaberrationen: drei mal Trisomie 18, ein mal Trisomie 13 und eine Trisomie 9. In den meisten Fällen fiel leichte bis schwere Polyhydramnie auf, was möglicherweise auf Schluckstörungen, bedingt durch die Mikrognathie, zurückgeführt werden könnte.

Flaches Profil und *Makroglossie* zählen beim Kind mit Down-Syndrom zu den typischen Stigmata. Diese Zeichen sind insbesondere bei Trisomie 21 (10-50%), aber auch bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom zu sehen. (Nicolaidis et al.1993)[92] Die Häufigkeit der Makroglossie nimmt mit dem Gesamtwachstum im Verlauf der Schwangerschaft zu, weshalb die Inzidenz zum Zeitpunkt der Geburt höher liegt, als im zweiten Trimenon.

Im Profil kann bei Feten mit Trisomie 18 ein prominentes Occiput auffallen. Im Zusammenhang mit Trisomie 18, Trisomie 13 und Trisomie 21 wurden häufiger kleine, deformierte Ohren gesehen.

Zystische Hygromata

Das zystische Hygrom ist eine Entwicklungsfehlbildung des lymphatischen Systems, bei der der Anschluß des jugularen Lymphsacks an die venösen Gefäße verspätet erfolgt oder gestört ist bzw. bei der die Lymphgefäße insgesamt fehlgebildet oder in ihrer Zahl reduziert sind. Flüssigkeit akkumuliert unter der Haut und entlang der Lymphbahnen. Es resultieren große zystische Hygrome, die vom Kopf bis zur Lumbalregion reichen können. Die Proteinkonzentrationen in der Flüssigkeitsansammlung können hoch sein, was zur Hypoproteinämie beiträgt und die Entstehung eines generalisierten Ödems und eines nichtimmunologischen Hydrops fetalis begünstigt. Obwohl das zystische Hygrom auch isoliert vorkommt, tritt es oft assoziiert mit generalisiertem Hydrops auf (Johnson et al.1993)[61].

Zystische Hygromata gehören zu den Zeichen, die bereits im ersten Trimester mit 10-13 Wochen Gestationsalter gesehen werden können und sind daher geeignet, frühzeitig einen Hinweis auf eine chromosomale Störung zu geben (Cullen et al.1995)[34]. Der Grad der zystischen Veränderung ist noch nicht so ausgeprägt, Septierungen werden noch selten gesehen. Die pränatale Diagnose basiert im ersten Trimester auf der Darstellung einer erhabenen, deutlich vom Weichteilgewebe abgehobenen membranartigen Verdickung mit Flüssigkeitsansammlung, in der späteren Schwangerschaft auf dem Nachweis uni- oder bilateraler, septierter, zystischer Strukturen in der Occipito-cervikal-Region (Johnson et al.1993)[61].

In einer Studie von Johnson und Mitarbeitern (1993) fanden sich unter allen Feten mit zystischem Hygroma colli 40% Feten mit normalem Karyotyp, bei denen in 85% der Fälle der Befund nach 4 Wochen zurückgegangen war. Im zweiten Trimester lag der Anteil der Feten mit normalem Karyotyp nur noch bei 25%. Auch die Verteilung der einzelnen Chromosomenanomalien differiert zwischen erstem und zweitem Trimester erheblich. Während im ersten Trimester das Turner Syndrom 22% der Aneuploidien ausmacht, liegt der Anteil im zweiten Trimester mit fast 67% wesentlich höher. Der Anteil der Trisomien geht von 60% auf 28% zurück (Machin G.1997)[78]. Diese verschiedenen Verteilungen resultieren aus unterschiedlichen Mechanismen der Entstehung. Eine andere Erklärung ist die wesentlich höhere Abortrate unter den Feten mit autosomalen Aneuploidien in der 16.-20.SSW, so daß ein größerer Anteil Monosomien X zurückbleibt (Johnson et al.1993)[61].

Tabelle 2: Chromosomenanomalie bei 900 Feten mit zystischem Hygrom, Anteil der Feten mit zyst. Hygrom (%) an der Zahl der jeweiligen Aneuploidie im I. bzw. II. Trimenon (Nach Metaanalyse. Machin 1997)[78]

	Monosomie X	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Andere
I.Trimester	22%	30%	25%	5%	9%
II.Trimester	67%	18%	6%	4%	5%

Die Prognose des zystischen Hygroms ist, besonders wenn es im zweiten Trimester diagnostiziert wird, schlecht. Septierungen innerhalb des Hygroms gelten auch bei normalem Karyotyp als prognostisch ungünstiger Faktor, da sie für das Vorliegen eines eher generalisierten Syndroms angesehen werden. Doch auch die Rückbildung eines Hygroma colli ist kein Hinweis auf einen normalen Chromosomensatz.

Es wird von einigen Trisomie-21- und Trisomie-18-Fällen berichtet, deren Hygrome sich im Verlauf der Schwangerschaft zurückgebildet haben. (Machin 1989)[77] Daraus ergibt sich die Frage, ob einige Nackenödeme bei Trisomie 21 und 18 im zweiten Trimester Residuen zystischer Hygromata darstellen könnten (Johnson et al.1993)[61].

In einer aktuellen Studie (Miyabara et al.1997)[86] zum kardiovaskulären System bei Feten mit zystischem Hygrom und Monosomie X wurde in 12 von 13 Fällen eine tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens gefunden. Im Zusammenhang mit weiteren Befunden (Thymushypoplasie, Anomalie der Gl. parathyroideae) vermuten Miyabara und Mitarbeiter eine hypoplastische Entwicklung des IV. Kiemenbogens und der IV. Schlundtasche bei Feten mit Turner Syndrom.

Thorax- und Abdomenfehlbildungen

Nicht immunologischer Hydrops , Hydrothorax

Der Begriff Hydrops fetalis beschreibt eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im fetalen Weichteilgewebe und in serösen Höhlen. Der Nichtimmunologische Hydrops fetalis (NIHF) bezieht sich auf die Fälle, in denen keine Blutgruppenunverträglichkeit vorliegt. 1967 konnte der NIHF zum ersten Mal sonographisch dargestellt werden (Hoffmann et al.1967)[52]. Nach Einführung der Anti-D-Prophylaxe und der Abnahme des immunologisch bedingten Hydrops kommt dem Hydrops nichtimmunologischer Genese zunehmend größere Bedeutung zu. (Hansman ,Arabin 1993)[46] Die Inzidenz liegt bei etwa 1 zu 2500 bis 1 zu 3500 Schwangerschaften (Hutchinson et al.1982, Maidman et al.1980).

Die Zeichen des NIHF sind generalisiertes Hautödem (>5mm), Aszites, Perikard- und Pleuraerguß sowie hydropische Plazenta (>6cm). In 50-75% der Fälle liegt gleichzeitig ein Polyhydramnion vor, wobei auch über Oligohydramnion berichtet wird (Hoffmann et al.1967[52], Macafee et al.1970, Holzgreve et al.1984[53]). Von einem NIHF spricht man, wenn mindestens 2 Kompartimente betroffen sind. Dabei ist jedoch zu beachten, daß ein einzelnes der aufgeführten Symptome auch den Beginn einer hydropischen Entwicklung darstellen kann. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Pathogenese kann sich der NIHF sehr unterschiedlich manifestieren. Bei einem Feten mit Monosomie X wurde beispielsweise über einen isolierten Aszites berichtet (Wax et al.1992)[143].

Neben Herzfehlern, Arrhythmien und hämatologischen Erkrankungen ist die Chromosomenanomalie mit einem Anteil von etwa 10% eine der häufigsten Ursachen. Da bei Chromosomenaberrationen die Zahl der Herz- und Gefäßfehlbildungen hoch ist und in dieser Angabe die Feten ausgeschlossen sind, bei denen primär eine kardiovaskuläre Fehlbildung die Ursache des Hydrops war, dürfte der Anteil der Chromosomenanomalien noch höher liegen. Die einzelnen Aneuploidien verteilen sich in der Gruppe wie folgt : Turner Syndrom 42%, Down Syndrom 34%, Edwards Syndrom 9%, Triploidie 5% und andere Chromosomenstörungen 10% (Machin 1989)[77].

Tabelle 3: Nichtimmunologischer Hydrops fetalis (NIHF) und Aneuploidie (Machin G 1989, Literature review of 1414 cases)[77]

Chromosomenanomalie	Verteilung
Monosomie X	42%
Trisomie 21	34%
Trisomie 18	9%
Triploidie	5%
Andere	10%

Beim Turner Syndrom, oft assoziiert mit zystischen Hygromata, wurden zusätzlich zum Hydrops auch Lymphödeme der Hände und Füße, Chylothoraces und Lymphangiectasien beobachtet, was auf eine fehlerhaft ausgebildete Kommunikation zwischen lymphatischem und venösem System zurückzuführen ist (Johnson et al.1993[61], Jones et al.1988[62]). Als weitere Ursache für die Ausbildung eines fetalen Hydrops bei Monosomie X ist die Aortenisthmusstenose zu nennen. Auch bei den Trisomien kommt neben Fehlbildungen des Herzens und der Gefäße ein verzögerter oder gestörter Anschluß des

Lymphsystems an den venösen Abfluß als Ursache des Hydrops in Frage (Machin G.1997)[78]. Als weitere Ursachen werden Hypoxie aufgrund von Plazentamalformation mit nachfolgend pathologisch erhöhter Kapillarpermeabilität (Jauniaux et al.1990) bzw. transiente myeloproliferative Erkrankungen bei Fällen schwerer Anämie mit Hepatosplenomegalie (Hendricks et al.1993) bei chromosomalen Störungen mit NIHF erwähnt.

Hydrothorax ist gelegentlich in Zusammenhang mit Chromosomenanomalien beobachtet worden, insbesondere mit Turner Syndrom und Trisomie 21. Nicolaidis berichtete von einem von drei Feten mit massiven unilateralen Pleuraergüssen, der eine Trisomie 21 hatte und gleichzeitig Zeichen eines Atrioventrikularseptum-Defektes zeigte. Weitere Autoren berichteten von einem von 11 (Blott et al.1988) bzw. einem von 8 (Rodeck et al.1988) Feten mit Down-Syndrom und Hydrothorax.

Kardiovaskuläre Fehlbildungen

Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße sind mit einer Prävalenz von 4-8 auf 1000 Lebendgeborene und der zehnfachen Frequenz unter den Totgeborenen eine der häufigsten kongenitalen Fehlbildungen (Ferencz et al. 1993[37], Hoffmann u. Christianson 1978[51]). Der Anteil chromosomaler Aberrationen unter den Lebendgeborenen mit kardiovaskulären Anomalien (CHD) betrug in der größten Untersuchung zur Epidemiologie der kongenitalen Herzfehler, der Baltimore-Washington Infant Study (BWIS), 12% (Ferencz et al. 1993). Die Rate chromosomaler Anomalien unter Feten mit sonographisch diagnostiziertem Herzfehler liegt pränatal mit 16%-32% aufgrund der hohen Spontanabortrate in dieser Gruppe wesentlich höher als postnatal (Allan et al.1991[4], Copel et al.1988[31]). In einer Auswertung von 203 in der Echocardiographie der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Charité Berlin diagnostizierten Herzfehlern lag die Assoziation der CHD mit chromosomalen Störungen bei 22,7%. (Chaoui et al.1996)[28] Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei isoliertem Herzfehler beträgt ca.16%, bei zusätzlichen extrakardialen Fehlbildungen ca. 65% (Snijders, Nicolaidis 1996a)[131].

Das Spektrum der Anomalien unterscheidet sich prä- und postnatal voneinander (Allan et al.1985)[4]. Auch innerhalb der Gruppe der Aneuploidien zeigen sich Unterschiede in der Häufigkeit von kardiovaskulären Defekten sowie in der Verteilung der einzelnen Arten von Fehlbildungen. Während beim Down Syndrom häufig Endokardkissendefekte (AVSD, VSD, ASD) vorliegen, findet man bei der Trisomie 18 vor allem konotrunkale Anomalien (DORV), VSD sowie Fallot'sche Tetralogie. Bei der Trisomie 13 dominieren atriale und ventrikuläre Septumdefekte sowie linksventrikuläre Obstruktionen. Bei der Monosomie X finden sich vorwiegend linksseitige Anomalien, wie Aortenisthmusstenose, Aortenklappenfehlbildungen und hypoplastisches Linksherz-Syndrom. In der heterogenen Gruppe der strukturellen Aberrationen findet man häufig

Aortenisthmusstenosen und Septumdefekte, aber auch eine Vielzahl anderer Fehlbildungen. Ein häufiger Befund bei allen Chromosomendefekten, vor allem aber bei Trisomie 18, sind verdickte, dysplastische Klappen zusätzlich zu den primär diagnostizierten Herzfehlern (Allan et al.1991)[4]. (Tab.4)

Tabelle 4: Aneuploidie und Herzfehler (modifiziert nach Burn 1987, Keck et al.1989, Allan et al.1991, Rose u. Clark 1992)

Chromosomenanomalie	Inzidenz Fehlbild.	kardiovask. Häufigste Anomalien
Trisomie 21	50 %	AVSD, VSD, ASD
Trisomie 18	99 %	VSD, DORV
Trisomie 13	90 %	VSD, ASD, LVO
Monosomie X	40 %	ISTA, AS, HLHS
Klinefelter Syndrom (XXY)	50 %	TOF, VSD
Strukturdefekte	?	VSD, AVSD, AIST
partielle Trisomie 22	50 %	TAPVD, TOF, VSD, TAC

Mit der Art der Herzfehlbildung variiert gleichzeitig das Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung. Crawford und Mitarbeiter (1988)[32] berichteten über Chromosomen-anomalien bei 7/18 (39%) Feten mit Atrioventrikularseptumdefekt, 3/19 (16%) Feten mit Ventrikelseptumdefekt und 5/18 (28%) Feten mit linksseitigen Defekten im Vergleich zu nur 1/19 (5%) Feten mit anderen Fehlbildungen des Herzens. Man nimmt an, daß bestimmte Herzfehler, wie AVSD, VSD, DORV und TOF eher typisch für Chromosomenanomalien sind als einfache Gefäßobstruktionen (PS, AS) oder Transpositionen der großen Arterien (TGA). (Allan et al.1991[4], Chaoui et al.1996)[28]

Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen Septumdefekten bzw. Aortenisthmusverengung und Nackenödem besteht. Dabei korrelierte die Dicke des Nackenödems mit dem Grad der Isthmusverengung. Damit wurde die kardiovaskuläre Fehlbildung als eine der Ursachen des fetalen Nackenödems bei Chromosomenanomalien identifiziert (Hyett et al.1995, 1997)[5759]. Bei Feten mit Turner Syndrom konnte außerdem eine Assoziation zwischen tubulärer Hypoplasie des Aortenbogens und zystischem Hygrom nachgewiesen werden (Miyabara et al.1997)[86].

Zwerchfellhernie

Die pränatale Diagnose einer Zwerchfellhernie wird anhand direkter Zeichen, wie abdominale Organe im Thoraxbereich, sowie indirekter Zeichen, wie Polyhydramnion, Verschiebung von Herz und Mediastinum zur kontralateralen Seite sowie ungewöhnliche Strukturen im oberen Abdomen, gestellt. Sekundäre Komplikationen der Hernie sind Lungenhypoplasie, Malrotation des Gastrointestinaltrakts und postnatal der persistierende Ductus arteriosus und das persistierende Foramen ovale.

Die Angaben zur Inzidenz chromosomaler Störungen bei pränatal diagnostizierter Zwerchfellhernie liegen bei 29% (Bollmann et al.1995)[15] bzw. 31% (Thorpe-Beeston et al. 1989)[137]. Dabei handelt es sich vor allem um Feten mit Trisomie 18, aber auch Turner Syndrom, Trisomie 13 und Trisomie 21 sowie strukturelle Aberrationen.

Gastroschisis

Bei der Gastroschisis findet sich ein Bauchwanddefekt neben der intakten Nabelschnurininsertion. Der eviscerierte Darm flottiert frei in der Amnionflüssigkeit. Eine Gastroschisis findet sich sehr selten in Zusammenhang mit Chromosomenstörungen (Snijders, Nicolaides 1996a)[131]. Da grundlegende Unterschiede zwischen Gastroschisis und Omphalocele hinsichtlich der Inzidenz chromosomaler Anomalien, assoziierter Fehlbildungen und Prognose bestehen, ist die Unterscheidung essentiell.

Omphalocele

Die Diagnose einer Omphalocele ist zu stellen bei einer Hernie in der Mittellinie der vorderen Bauchwand mit Viscera im Omphalocelensack und der Nabelschnurininsertion an der Spitze. Als isolierte Fehlbildung bei normalem Chromosomensatz ist sie der chirurgischen Intervention zugänglich und hat mit einer Überlebensrate von über 90% eine gute Prognose (Snijders et al.1995a)[129].

Die Inzidenz ist in der frühen Schwangerschaft höher als im zweiten Trimenon bzw. zum Zeitpunkt der Geburt, da die Omphalocele häufig mit letalen Fehlbildungen und Chromosomenanomalien und damit mit einer hohen intrauterinen Mortalität assoziiert ist (Snijders et al.1995)[129]. Eine chromosomale Aberration findet sich durchschnittlich bei 36% der Feten mit Omphalocele, wobei der Anteil bei isolierter Omphalocele mit nur 3% wesentlich niedriger ist als bei Vorhandensein zusätzlicher Fehlbildungen mit 48%. Betroffen sind vor allem Feten mit Trisomie 18 (22% aller Fälle) und Trisomie 13 (5%), selten auch Triploidie (0,6%). Bei Feten mit Down Syndrom wurde bisher nur in vereinzelten Fällen eine Omphalocele gefunden. Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien ist doppelt so hoch (57%) bei Feten, bei denen sich nur Darmschlingen im Omphalocelensack befinden im Vergleich zu denen mit zusätzlichen Leberanteilen, Herz oder Gallenblase (24%) (Nicolaides et al.1992c)[90]. Ein weiterer Hinweis auf Aneuploidie bei der Diagnose in der Früh-schwangerschaft.ist eine geringe Größe des Omphalocelensackes im Vergleich zum Abdomenumfang (Van Zalen-Sprock et al.1997)[139].

Duodenalatresie

In 20-43% der Fälle mit Duodenalatresie liegt eine Trisomie 21 zugrunde. (Nyberg et al.1990b[98], Nicolaides et al. 1992c[90]) Die Stenose kann Folge eines Pancreas annulare oder einer echten Darmatresie sein. Die charakteristischen sonographischen Hinweise, wie das „double bubble“-Phänomen als Zeichen des dilatierten Magens und oberen Duodenum sowie Polyhydramnion aufgrund des gestörten Schluckaktes, zeigen sich jedoch meist nicht vor dem dritten Trimenon. Gelegentlich kann eine Duodenalatresie vor der 24. Woche als leichte Dilatation des Duodenums erkannt werden.

Nierenfehlbildungen

Die Häufigkeit von Aneuploidien ist sowohl bei den verschiedenen Graden der Pyelectasie bis hin zur schweren NBKS-Erweiterung, bei multizystischer Nierendegeneration, Nierenagenesie und Ureter-/Urethralobstruktion als auch bei erhöhter oder erniedrigter Fruchtwassermenge mit etwa 12% ähnlich. Während bei isolierten renalen Fehlbildungen das Risiko 3 mal höher als das altersspezifische Risiko ist, findet sich bei zusätzlichen Anomalien anderer Organsysteme eine 30-fache Erhöhung. Es liegt kein Unterschied zwischen unilateraler und bilateraler Beteiligung vor. Obwohl von urogenitalen Fehlbildungen wesentlich häufiger männliche Feten betroffen sind, ist das Risiko für eine Chromosomenstörung bei weiblichen Feten mit Nierenanomalien (18%) fast doppelt so hoch wie bei männlichen (10%). Die verschiedenen Chromosomenaberrationen gehen mit unterschiedlichen Arten renaler Fehlbildungen einher. So finden sich bei Trisomie 18 und Trisomie 13 mittlere bis schwere NBKS-Erweiterung, zystische Degeneration und Nierenagenesie. Bei Feten mit Down Syndrom liegt häufiger eine leichtgradige Pyelectasie vor. (Siehe Hinweiszeichen 2.4.4.) Die assoziierten Fehlbildungen entsprechen den für das jeweilige Syndrom typischen (Nicolaides et al.1992a)[88].

Extremitäten

Anomalien der Extremitäten werden im Rahmen genetischer Syndrome, bei Einwirken exogener Noxen oder auch bei chromosomalen Aberrationen beobachtet. Besonders Trisomie 18 und 13 gehen häufig mit Extremitätenfehlbildungen einher.

Syndaktylie ist häufig assoziiert mit Triploidie. Klinodaktylie und Sandalenlücke findet man bei Trisomie 21; Polydaktylie bei Trisomie 13 und überlappende Finger, Radiusaplasie, Tintenlöscherfüße und Klumpfuß bei Trisomie 18 (Snijders, Nicolaides 1996a)[131].

Der Klumpfuß ist eine häufige Fehlbildung mit 1-2 zu 1000 Lebendgeburten. Häufig ist die Ätiologie unklar; in einigen Familien wurde ein autosomal-rezessiver Erbgang beschrieben. Nur 22% der im Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine London (Snijders, Nicolaides 1996a)[131] insgesamt diagnostizierten Fälle mit Pes equinovarus waren isoliert aufgetreten. Der Anteil chromosomaler Störungen beträgt etwa 33%, am häufigsten lag eine Trisomie 18 zugrunde. Klumpfuß bei Aneuploidie wurde stets in Zusammenhang mit weiteren Fehlbildungen beobachtet (Jeanty et al.1985[60], Benacerraf 1986[7], Nicolaides et al.1992b[89]).

Plazenta, Fruchtwasser

Eine Vielzahl von Feten mit Chromosomenanomalien weist eine erhöhte oder erniedrigte Fruchtwassermenge auf.

Ein schweres Polyhydramnion sowie der Nachweis weiterer Anomalien bzw. von IUGR erhöht das Risiko einer autosomalen Trisomie. Bei 11% der Feten mit starker Vermehrung des Fruchtwassers liegt eine Aneuploidie zugrunde (Barkin et al.1987)[5]. Unter Feten mit idiopathischem Polyhydramnion ohne zusätzliche sonographisch diagnostizierbare Anomalien beträgt die Inzidenz chromosomaler Aberrationen 1,7-3,2% (Landy et al.1987[73], Brady et al.1992)[17].

Oligohydramnion kann, vor allem im Zusammenhang mit IUGR oder einer Nierenfehlbildung, Hinweis auf eine Chromosomenanomalie sein. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist jedoch das exakte Risiko nicht bekannt.

Plazentaanomalien, wie vakuolige Veränderungen oder Verdickung, können insbesondere bei Triploidie auftreten. Sie kommen jedoch auch bei anderen Chromosomenaberrationen vor.

Wachstumsretardierung

Es ist bekannt, daß chromosomale Störungen häufig mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) assoziiert sind. Die Rate der Chromosomenstörungen unter den small for gestational age-Kindern ist zwar gering (1-2%, Khuory et al.1988)[68], aber gerade bei Feten mit schweren Chromosomenanomalien ist die Tendenz zu Spontanaborten und intrauterinem Tod hoch, so daß die postnatale Statistik für die pränatale Diagnostik nicht aussagekräftig ist.

In einer retrospektiven Studie (Schemmer et al.1997)[117] wurden Feten mit Chromosomen-aberration einer Kontrollgruppe von Feten mit unauffälligem Chromosomensatz im ersten Trimester gegenübergestellt. Während bei der Untersuchung mit 8 SSW. nur die Feten mit Trisomie 18 eine signifikant niedrigere Scheitel-Steiß-Länge (SSL) zeigten, wurden bei der zweiten Untersuchung in der 11. SSW. auch die Feten mit Trisomie 13 und Triploidie wegen deutlich erniedrigter SSL-Werte auffällig. Die SSL und Wachstumsraten bei Trisomie 21 und Geschlechtschromosomenanomalie differierten nicht von den Normalwerten. Am Ende des ersten Trimesters lagen 29% der Trisomien 18, 11% der Trisomien 13 und 13% der Triploidien unter der 5. Perzentile für die SSL.

Trotz der signifikanten Ergebnisse der Studie kamen die Autoren zu dem Standpunkt, daß aufgrund der Überlappungen mit chromosomal gesunden Feten und der relativ geringen Häufigkeit dieser Aneuploidien der klinische Nutzen dieser frühen Befunde begrenzt ist, zumal die unsichere Angabe der letzten Menstruation viel häufiger die Ursache von Termindiskrepanzen ist. Zumindest sollte aber eine frühe Wachstumsretardierung in Kombination mit weiteren sonographischen Befunden, wie Nackenödem oder Oligohydramnion, oder mit erniedrigtem Alphafetoprotein, Anlaß zu einer Chromosomen-analyse und einer gezielten Suche nach Fehlbildungen sein.

Snijders und Mitarbeiter (1993)[127] berichteten, daß bei 19% der Feten mit Mangelentwicklung (Abdomenumfang <5.Perzentile) im zweiten und dritten Trimester eine Chromosomenanomalie vorlag. In der Gruppe der Feten mit Wachstumsretardierung war vor der 26. SSW der Anteil von Aneuploidie (vorwiegend Triploidie) wesentlich höher als im dritten Trimenon (vorwiegend Trisomie 18). Die Inzidenz der Chromosomenanomalien bei isolierter IUGR ist wesentlich niedriger (2%) als bei gleichzeitig assoziierten Fehlbildungen (40%). Das Risiko für Aneuploidie erhöht sich bei Vorliegen von Fehlbildungen, normalem bzw. vermehrtem Fruchtwasser sowie mit dem Nachweis einer ungestörten uteroplazentaren und fetoplazentaren Perfusion. Dies zeigt, daß sich die Wachstumsretardierung aufgrund von Chromosomen-defekten anders darstellt, als die bei Plazentainsuffizienz. Feten mit Triploidie zeigen häufig eine schwere, frühe asymmetrische Retardierung mit erhöhtem Kopf-/ Abdomenumfang, während die der anderen Chromosomenanomalien symmetrisch sind. Mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft erhöhen sich Grad der Retardierung und der Asymmetrie (Snijders et al.1993)[127].

Hinweiszeichen

Hinweiszeichen des ZNS

Plexus choroideus-Zysten

Zysten des Plexus choroideus (PCZ) im Ventrikelsystem des menschlichen Gehirns sind im Allgemeinen asymptomatisch und relativ häufige Befunde bei der Autopsie in allen Altersgruppen (Shuangshoti, Netzký 1966)[124]. Die sonographische Entdeckung solcher Zysten im fetalen Gehirn hat beträchtliches Interesse und kontroverse Diskussionen in der Fachliteratur hervorgerufen.

Verschiedene Autoren betrachten Zysten im Plexus choroideus als benigne, transiente Normvariante der intracraniellen Entwicklung, die sich zu 80% bis zur 24.SSW. und zu 90% bis zur 28.SSW. spontan resorbieren (Chitkara et al.1988[30], Chan et al.1989[27]). Andere hingegen beobachteten eine Assoziation zu Chromosomenstörungen, insbesondere zum Edwards Syndrom.

Während die Prävalenz in der Gesamtpopulation bei 0,6-1,4% lag (Achiron et al.1991[1], Bromley et al.1996[20]), fanden sich unter Feten mit Trisomie 18 bei 29-66% der Fälle Plexus choroideus-Zysten. (Benacerraf et al.1990[11], Nyberg et al.1993[101], Snijders et al.1994[128]) In einer post mortem Ultraschall-Studie von FitzSimmons (1989)[39] wurden sogar bei 71% der Feten mit Trisomie 18 (5/7) aus dem zweiten Trimenon Zysten im Plexus choroideus nachgewiesen. Für Feten mit Trisomie 21 konnte mit einer Prävalenz von 1,4% kein signifikanter Unterschied zur Normalpopulation festgestellt werden (Bromley et al.1996).

Die Zystengröße liegt zwischen 3-10mm, im Durchschnitt bei 6mm (Chan et al.1989)[27]. Obwohl bei einigen Feten mit Trisomie 18 über große Zysten >1cm berichtet wurde (Ostlere et al.1990)[103], konnte kein Zusammenhang zwischen Größe, Zahl und Lokalisation nachgewiesen werden (Achiron et al.1991)[1].

Es wurde immer wieder über Fälle isolierter Zysten bei Trisomie 18 berichtet. In einer Metaanalyse von 986 Fällen mit Plexus choroideus-Zysten fanden sich unter 39 Feten mit Edwards Syndrom 12 Feten ohne Fehlbildungen oder andere Hinweise zum Zeitpunkt der Untersuchung (Walkingshaw et al.1994)[142].

Aus dieser Tatsache heraus resultiert die Frage, ob isolierte Befunde als Indikation zur Karyotypisierung betrachtet werden sollten. Einige Autoren empfehlen aufgrund des Risikos von 1-2,4% für das Auftreten einer Trisomie 18 bei isolierten Plexuszysten die Chromosomenuntersuchung (Achiron et al.1991[1], Zeres et al.1992[146], Shields et al.1996[123]). Benacerraf und Mitarbeiter (1990)[11] schätzten jedoch ein, daß bei der Amniocentese aller Feten mit isolierten Zysten des Plexus choroideus eine Trisomie 18 zusätzlich identifiziert werden könnte, während gleichzeitig zwei gesunde Feten aufgrund des Eingriffsrisikos verloren würden. Plexuszysten ohne zusätzliche Fehlbildungen rechtfertigen auch nach Meinung anderer Autoren (Nadel et al.1992[87], Kilby et al.1997) nicht das Risiko der invasiven Diagnostik. Entscheidend ist jedoch, daß von einem erfahrenen Untersucher mit bester gerätetechnischer Ausstattung das Vorliegen weiterer Anomalien ausgeschlossen wird.

Um betroffene Schwangere beraten zu können, wurde das altersspezifische Risiko für Trisomie 21 oder Trisomie 18 bei Diagnose von isolierten Plexus choroideus-Zysten auf der Grundlage der neuesten Erkenntnisse berechnet (Snijders R.J.1996)[131].

Tabelle 5: Altersspezifisches Risiko für Trisomie 21 oder Trisomie 18 in der 20.SSW. und korrigiertes Risiko bei isolierten Plexus choroideus-Zysten (PCZ), (Snijders R.J. 1996)[131]

Mütterliches Alter (Jahre)	Altersspezifisches Risiko für Trisomie 21 oder Trisomie 18	Korrigiertes Risiko bei isolierter PCZ für Trisomie 21 oder Trisomie 18
20	1:950	1:635
25	1:850	1:575
30	1:550	1:375
35	1:220	1:150
40	1:60	1:40
45	1:15	1:10

Dilatierte Cisterna Magna

Fehlbildungen des Cerebellums sind häufig mit Chromosomenanomalien assoziiert und gehen mit einer vergrößerten Cisterna magna einher. Die fetale Cisterna magna ist im späten ersten und im zweiten Trimenon bei etwa 90%-97% der Feten darstellbar (Rosati, Guariglia 1996, Filly et al.1989).

Bei Trisomie 18 sind Fälle mit Cerebellumhypoplasie bekannt. Diese ist bei etwa 10% der betroffenen Feten zu finden. Nyberg et al. (1991)[100] berichten über 18 Fälle von Chromosomenstörungen bei 33 Feten mit dilatierter Cisterna magna. In den vom Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine London aufgestellten Normkurven für den Cisterna magna-Durchmesser lagen Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 jeweils in 7%; 16% bzw. 25% über der 95. Perzentile (Snijders, Nicolaides 1996a)[131].

Andere Autoren (Rosati, Guariglia 1996, Watson et al.1992) konnten jedoch bei keinem von 23 bzw. 28 untersuchten Feten mit Chromosomenanomalie eine Abweichung der Maße für die Cisterna magna von der Norm feststellen.

Dilatierte Lateralventrikel

Ventrikulomegalie, mit einer Prävalenz von 0,5-2,5 zu 1000 Geburten, tritt auf bei genetischen und chromosomalen Defekten, intrauterinen Blutungen, infolge von Infektionen und idiopathisch. Als Ventrikulomegalie wird ein Ventrikel/Hemisphären-Index über der 97,5. Perzentile bzw. ab dem frühen dritten Trimenon eine Entfernung zwischen Mittelecho und lateraler Ventrikelwand $>1/3$ der Hemisphärenbreite bezeichnet. Snijders und Nicolaides (1996a)[131] fanden in einer Metaanalyse von 13 Studien mit insgesamt 690 Fällen mit Ventrikulomegalie in 13% Chromosomendefekte, vor allem Trisomie 18, außerdem Triploidie, Trisomie 21 und Trisomie 13. Chromosomale Störungen lagen wesentlich häufiger zugrunde, wenn zusätzliche Fehlbildungen diagnostiziert wurden (17%) als bei isolierter Ventrikelerweiterung (2%). Der Grad der Dilatation ist bei Chromosomenanomalien eher leicht bis mittelstark; die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Aneuploidie wird geringer, je größer die Abweichung der Ventrikelweite vom Normalwert ist (Tab.6).

Tabelle 6: Prävalenz chromosomaler Defekte bei Feten mit Ventrikulomegalie in Abhängigkeit vom Grad der Abweichung vom Normalwert (Standarddeviation, SD) bei Anwesenheit bzw. Abwesenheit anderer Anomalien (Snijders u. Nicolaides 1996a)[131]

Ventrikel / Hemisphären-Index (SD über Norm)	Prävalenz, gesamt	Prävalenz bei isoliertem Befund	Prävalenz bei multiplen Anomalien
2,0-3,9	22%	2% (1/45)	27% (52/196)
4,0-5,9	21%	9% (3/35)	27% (17/62)
6,0-7,9	8%	6% (1/16)	8% (3/37)
≥ 8,0	3%	0% (0/10)	5% (1/19)

Nackenödem

Benacerraf und Mitarbeiter berichteten 1985 erstmals über die Häufung chromosomaler Anomalien bei Feten mit verdickter Weichteilschicht (nuchal translucency) im Mediansagittalschnitt des Nackens. Diese verdickte Nackenfalte findet man in der unselektierten Population im ersten Trimenon in der 10.-14.SSW. bei etwa 4,5% der Feten (Nicolaides et al.1994)[93]. Im zweiten und dritten Trimester muß bei Flüssigkeitsansammlungen im Nacken differenziert werden zwischen zystischen Hygromata, die eine hohe Inzidenz für das Turner Syndrom aufweisen, und dem eigentlichen Nackenödem unterschiedlicher Genese wie Trisomien, kardiovaskuläre und pulmonale Fehlbildungen, Skelettdysplasien, Infektionen und metabolische sowie hämatologische Erkrankungen.

In einer Metaanalyse aus 20 Studien mit 1698 Patientinnen lag der Anteil chromosomaler Störungen bei 29%, wobei die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen zwischen 19-88% schwankten. Der Vergleich der verschiedenen Studien ist jedoch problematisch, da sowohl in der Altersverteilung als auch in der Definition des Nackenödems (Grenzwert von 2 bis 10mm) große Unterschiede bestanden. In einer späteren Studie mit 1273 Schwangeren im ersten Trimenon fand sich bei 80% der Feten mit Trisomie 21 eine Nackendicke über der 95.Perzentile (Nicolaides et al.1992b, 1994)[8993].

Zur Bestimmung der Nackenfalte wird die maximale Dicke des subcutanen Gewebes zwischen Hautoberfläche und Halswirbelsäule gemessen. Während im ersten Trimenon die Nackendicke am sichersten im Sagittalschnitt wie bei der Bestimmung der SSL gemessen wird, eignet sich im zweiten und dritten Trimenon ein Transversalschnitt in Höhe der Schädelbasis (occipito-bregmatischer Schnitt). In der frühen Schwangerschaft muß sorgfältig differenziert werden zwischen Haut und Amnion, das sich bis zur 14.SSW. noch als dünne Membran darstellen kann.

Für die Definition des Nackenödems existieren drei Skalen, die sich in ihrer Sensitivität und falsch positiv Rate unterscheiden. Borrell und Mitarbeiter (1997)[16] untersuchten im Vergleich die 2-Schritt-Methode mit Grenzwerten von 3mm im ersten Trimester und 6mm im zweiten Trimester, welche von Benacerraf et al. (1994)[12] und Nicolaides et al. (1994)[93] benutzt wurde, die parametrische Methode mit 2,5 Standardabweichungen und die 95.Perzentile als Grenzwert. Dabei wurde für die parametrische Methode in der 12.-18.SSW mit 62% die höchste Sensitivität und niedrigste falsch positiv Rate von 0,7% für die

Vorhersage der Trisomie 21 sowie 86% bzw. 1,9% für die Trisomie 18 in der 10.-13.SSW gefunden.

In normalen Schwangerschaften wächst die Dicke des Nackens mit dem Gestationsalter, wobei Feten mit Aneuploidie über dem entsprechenden Mittelwert liegen. In der aus mütterlichem Alter und erhöhter Nackendicke ermittelten Risikogruppe (Risiko 1:100) fanden sich im ersten Trimenon 80% der Trisomien 21 und 77% der anderen Chromosomenanomalien (Pandya et al. 1995)[104]. Damit ist das Nackenödem bzw. die Nackentransluzenz (nuchal translucency) derzeit der sensitivste Marker für Trisomie 21 in der Frühschwangerschaft.

Im Vergleich zum altersspezifischen Risiko war die Anzahl der Trisomien bei Feten mit Nackenödemen von 3, 4, 5 und 6mm etwa 3-fach, 18-fach, 28-fach bzw. 36-fach erhöht. (Pandya et al. 1995b[105]) Die Häufigkeit von Turner Syndrom und Triploidie lagen 9 bzw. 8 mal höher als erwartet, während die Frequenz der anderen gonosomalen Aneuploidien im erwarteten Bereich lagen.

Bei pathologischen Untersuchungen des Herzens und der großen Gefäße bei Feten mit Aneuploidie und Nackenödem in der 10.-14.SSW wurde eine Assoziation zwischen Nackendicke und Herzfehlbildungen, insbesondere Septumdefekten und Aortenisthmusverengung, gefunden (Hyett et al. 1995)[57]. Daraus wurde geschlossen, daß die Enge des Aortenisthmus eine der zugrundeliegenden Ursachen für das Nackenödem sein könnte. Eine aktuelle Studie (Hyett et al. 1997)[59] bestätigt diese Vermutung. Bei allen Trisomien und beim Turner Syndrom wurde eine relative Enge des Aortenisthmus sowie ein Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Dicke des Nackenödems nachgewiesen.

Die Mortalitätsrate von Feten mit Nackenödem lag in einer Studie von Hyett und Mitarbeitern (1996)[58] um 4,5% über derjenigen einer unselektierten Trisomie 21-Population. Die Mortalität nahm mit der Dicke des Nackenödems zu. Daraus resultiert die Frage, ob das Screening nach Nackenödem bevorzugt die Feten identifiziert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit intrauterin versterben werden. Pandya et al. (1995)[105] berichten, daß bei 5/6 Feten mit Trisomie 21 das vorher diagnostizierte Nackenödem im zweiten Trimenon nicht mehr nachweisbar war und daß alle 6 Feten lebend geboren wurden. Dies zeigt zum einen, daß das Nackenödem nicht notwendigerweise Feten selektiert, die intrauterin versterben und zum anderen, daß das Verschwinden eines Nackenödems nicht gegen das Vorliegen einer Chromosomenanomalie spricht.

Singuläre Umbilikalarterie

Obwohl im postnatalen Leben die Nabelschnurgefäße ihre Funktion verlieren und insofern das Vorliegen einer singulären Nabelschnurarterie (SUA) keine wesentliche Fehlbildung zu sein scheint, kommt dieser Diagnose pränatal eine große Bedeutung zu. Das Fehlen einer der beiden Umbilikalarterien ist häufig assoziiert mit intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit, angeborenen Fehlbildungen und Plazentaanomalien, intrauterinem Fruchttod sowie Chromosomenanomalien und genetischen Syndromen. Aber auch bei sonst unauffälligen Feten kommt die Agenesie einer Umbilikalarterie vor.

Bei der pränatalen Sonographie beträgt die Inzidenz der SUA bei euploiden Feten zwischen 0,2-1,6% (Johnes et al. 1993[63], Herrmann, Sidiropoulos 1988[49]), bei aneuploiden Feten 9-11% (Khong 1992[67], Saller et al. 1990[115]), während sie bei unauffälligen Neugeborenen 0,5-2,5% (Leung, Robson 1998) beträgt. Bei diesen Angaben ist zu bedenken, daß trotz hochauflösender Ultraschallgeräte nicht alle Fälle von SUA pränatal identifiziert werden (Persutte 1995[106]). Die singuläre Umbilikalarterie ist somit die häufigste angeborene Anomalie beim Menschen (Heifetz SA 1984[48]). Eine zuverlässige Aussage über die Anzahl der Nabelschnurgefäße kann anhand der Farbdoppler-Darstellung der beiden Arteriae umbilicales zu beiden Seiten der fetalen Harnblase bereits in der Frühschwangerschaft gemacht werden. In Untersuchungen von Nyberg und Mitarbeitern 1991 hatten über 50% der Feten mit Trisomie 18 und 10-50% der Feten mit Trisomie 13 nur eine Arteria umbilicalis. Auch bei Turner Syndrom, Triploidie und anderen Chromosomenanomalien liegt die Frequenz über der der Normalbevölkerung. Selten wurde über eine singuläre Nabelschnurarterie bei Down Syndrom berichtet. Das Risiko eines Feten mit singulärer Umbilikalarterie für das Auftreten einer Aneuploidie hängt wesentlich von der Anwesenheit weiterer Anomalien ab. In einer Studie von Nyberg (1988)[96] erhöhte die Diagnose einer SUA bei Feten mit ZNS-Fehlbildungen signifikant die Wahrscheinlichkeit einer Aneuploidie oder weiterer Fehlbildungen. Nur in wenigen Fällen von SUA und Aneuploidie waren sonographisch keine weiteren Fehlbildungen nachweisbar.

Pyelektasie

Während schwere Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege relativ selten vorkommen, ist die leichtgradige Dilatation des Nierenbeckens (ap. $\geq 4\text{mm}$) mit einer Inzidenz von 3% aller Schwangerschaften ein vergleichsweise häufiger Befund. Dennoch liegt bei Pyelectasie ein ähnliches Risiko von 12,5% für eine Chromosomenstörung vor. Der Unterschied zwischen unilateralem und bilateralem Befund ist bei 11% bzw. 14% nicht relevant. Die häufigste Chromosomenanomalie bei Pyelectasie ist die Trisomie 21. Aber auch bei allen anderen Formen von Aneuploidie findet man leichte Erweiterungen des Nierenbeckens. Bei etwa 3% der isolierten Pyelectasien liegt eine Chromosomenstörung vor, während die Frequenz bei zusätzlichen Fehlbildungen 28% beträgt (Nicolaidis et al. 1992b[89]). Benacerraf und Mitarbeiter (1994)[12] fanden eine Pyelectasie bei 24% der Feten mit Down Syndrom im zweiten Trimenon.

Hyperechogene Darmschlingen

Im zweiten Trimester der Schwangerschaft werden etwa bei 0,2-1% der Feten echogene Darmschlingen beobachtet (Dicke, Crane 1992[35], Bromley et al. 1994[19], Benacerraf et al. 1994[12]). Die Diagnose wird gestellt, wenn die Echogenität der umgebenden knöchernen Strukturen mindestens gleicht oder stärker als diese ist. Echogene Darmschlingen können als Normvariante gesehen werden, aber auch in Zusammenhang mit Chromosomenaberrationen, vor allem Trisomie 21, zystischer Fibrose, Mekoniumperitonitis sowie CMV- und Toxoplasmaeinfektion.

In einer Reihe von 4 Untersuchungen mit insgesamt 196 Feten mit echogenem Darm wiesen 20% chromosomale Störungen, vorwiegend Trisomie 21, auf. (Dicke 1992[35], Scioscia et al. 1992[119], Nyberg et al. 1993[101], Bromley et al. 1994[19]). Bromley et al. schätzten, daß 12,5% der Feten mit echogenem Darm eine Trisomie 21 haben, daß bei 42% dieser Fälle der echogene Darm die einzige sonographische Auffälligkeit ist, und daß das Risiko für das Vorliegen einer Aneuploidie bei isoliertem Auftreten echogener Darmschlingen 1,4% beträgt. Bei Feten mit Trisomie 21 wurde in 16% der Fälle dieser Befund erhoben (Benacerraf et al. 1994). Im sonographischen Erscheinungsbild ließen sich keine Unterschiede zwischen echogenem Darm bei Feten mit normalem Outcome, Feten mit Trisomie 21 oder mit zystischer Fibrose eruieren (Muller et al. 1995)[84].

Hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers

Die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers ist in der Radiologie ein bekanntes Zeichen zur Diagnose der Trisomie 21, das bei zwei Dritteln der Betroffenen zu finden ist. Benacerraf und Mitarbeiter (1988b)[10] untersuchten speziell auf dieses Zeichen hin fünf Feten mit Trisomie 21 zwischen der 17. und 20. Schwangerschaftswoche. Dabei zeigten vier von fünf Feten sonographisch Zeichen einer Phalanxhypoplasie. Die Mittelphalanx V war deutlich kleiner als die benachbarten Mittelphalangen und kleiner, als es im Vergleich zu den anderen Fingerknochen zu erwarten gewesen wäre. Außerdem war der gesamte fünfte Finger nach radial gebogen. Gleichzeitig wurden bei den betroffenen Feten weitere Hinweise auf eine Chromosomenanomalie gesehen.

Ab dem frühen zweiten Trimester werden die knöchernen Strukturen aufgrund der Ossifikation für die Sonographie sichtbar. Nicht immer stellt sich die fetale Hand ausgetreckt dar, daß man sie optimal beurteilen kann. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Messung der Mittelphalanx und zu großer Meßungenauigkeit im Verhältnis zur Größe des gemessenen Objekts erstellten Goldstein et al. (1995)[43] eine Normkurve für das Wachstum des gesamten fünften Fingers bei gesunden Feten, an Hand welcher in Zukunft zu untersuchen sein wird, ob die Maße von Feten mit Down Syndrom signifikant davon abweichen.

Relativ verkürzter Femur

Bei Kindern mit Down Syndrom ist ein Defizit im Wachstum bekannt. Besonders die Beine erscheinen dysproportional kurz im Vergleich zum Rumpf. Bei einem gewissen Anteil der betroffenen Feten läßt sich diese Erscheinung der verkürzten langen Röhrenknochen bereits pränatal sonographisch nachweisen.

Lockwood und Benacerraf nutzten 1987 erstmals diesen Zusammenhang, um Feten mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21 zu erkennen. In einer weiteren Untersuchung (Benacerraf et al. 1994)[12] konnten anhand des Verhältnisses gemessene/erwartete Femurlänge $\leq 0,91$ von 60 Feten mit autosomalen Trisomien 44% der Feten mit Down Syndrom und 62% der Feten mit Trisomie 18 in der 14.-21. SSW. identifiziert werden.

Autoren wie Brumfield (1989)[21] und Hill (1989)[50] bestätigten mit ihren Untersuchungen den Zusammenhang zwischen autosomalen Trisomien, speziell Trisomie 21, und verkürzter Femurlänge und erreichten Sensitivitäten von 40% bzw. 36%. In der jüngsten Studie fanden Snijders und Nicolaides (1996a)[131] eine relative Verkürzung der Femurlänge bei 28% der Feten mit Down Syndrom (Kopfumfang/Femurlänge >97,5.Perzentile). Bei Feten mit Trisomie 18, Trisomie 13, Triploidie und Turner-Syndrom betrug die Prävalenz jeweils 25%; 9%; 60% bzw. 59%.

Andere Untersucher (Marquette et al 1990[79], LaFolette et al.1989[71], Nyberg 1990a[97]) fanden keinen oder nur einen geringen statistisch signifikanten Unterschied zwischen normalen Feten und Feten mit Trisomie 21. Diese werten die Femurlängenmessung als diagnostische Methode von geringer Bedeutung für das allgemeine Screening.

Der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Definitionen für die verkürzte Femurlänge problematisch.

Echogener Focus im fetalen Herzen

Der echogene Focus, auch als „White spot“ oder „Golfball“ bekannt, wurde 1987 erstmals von Schechter und Mitarbeitern[116] beschrieben. Als solchen bezeichnet man einen Reflex im fetalen Herzen in der Region der Papillarmuskeln, in seiner Echogenität den umgebenden knöchernen Strukturen ähnlich. Meist sind diese im linken Ventrikel (91%) lokalisiert, seltener im rechten (7.5%) oder als multiple Foci in beiden (1,5%) (Bromley B.1995)[19].

Die Häufigkeit dieser Erscheinung wurde von den verschiedenen Autoren mit 0,5% bis 20% angegeben. Während die Inzidenz bei größeren Fallzahlen im ersten Trimester 7.4% beträgt (Achiron 1997)[2], fand sich bei Routineuntersuchungen im zweiten Trimester eine Inzidenz von 4,9% (Dildy 1996)[36], was von anderen ähnlich angelegten Studien (Petrikovsky.1995[107], Simpson.1996)[126] bestätigt wird.

Es wurde keine Assoziation zu kardialen Fehlbildungen, Funktionsstörungen und Tumoren gefunden. (Dildy et al. 1996). Petrikovski und Mitarbeiter, Dildy und Mitarbeiter u.a. kamen weiterhin zu der Meinung, daß isoliert auftretende White spots kein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen darstellen und halten eine Karyotypisierung nicht für indiziert. Bromley et al.(1995) postulierten jedoch in einer Studie von Risikopatientinnen einen Zusammenhang zwischen echogenen Foci und Chromosomenstörungen. Feten mit Down-Syndrom wiesen in 18% einen echogenen Focus auf im Gegensatz zu 4,7% in der Gruppe ohne Down-Syndrom. Feten mit White spot hatten ein 4-fach erhöhtes Risiko für Trisomie 21. Die Autoren werten echogene Foci im fetalen Herzen als Marker chromosomaler Störungen und empfehlen bei Entdeckung die intensive Suche nach Fehlbildungen sowie die Untersuchung des Chromosomensatzes. Sepulveda und Mitarbeiter (1995)[120] bestätigten diese Ergebnisse. Bei der Untersuchung von 36 aneuploiden Feten fand man 7 mal echogene Foci, was der gleichen Frequenz von 19% entspricht.

Bei der histologischen Aufarbeitung von Aborten diagnostizierten Roberts und Genest (1992)[110] solitäre Papillarmuskelkalzifikationen in 27 von 358 Fällen (7,5%). 23 davon hatten nachgewiesene Chromosomenanomalien, darunter Trisomie 21 (14 Fälle), Trisomie 13 (7 Fälle), Trisomie 9 (1 Fall) und Triploidie (1 Fall). Es wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Papillarmuskelkalzifikation und Trisomie 21 und Trisomie 13 festgestellt.

Tabelle 7 Papillarmuskelkalzifikation bei Trisomie 21, Trisomie 13 und euploiden Feten (Kontrollgruppe) nach Roberts u. Genest (1992)[110]

	Pap.muskelkalzifikation (N)	Anteil
Trisomie 21	14/85	16,5%
Kontrollgruppe	13/278	4,7%
Trisomie 13	7/18	38,9%
Kontrollgruppe	20/340	5,9%

Bei Auftreten von echogenen Foci ohne weitere Anomalien oder Fehlbildungen in einer Low-risk-Schwangerschaft wurde ein Risiko für eine chromosomale Störung von 1% gefunden (Simpson et al.1996).[126]

Die Chromosomenanomalien

Trisomie 21 (Down Syndrom)

Trisomie 21 ist die häufigste Chromosomenstörung mit einer Prävalenz von 1 auf 660 Neugeborene. Etwa die Hälfte aller Chromosomenanomalien, die im zweiten Trimester durch die Amniozentese diagnostiziert werden, sind Trisomien des Chromosoms 21. Das spezifische Risiko steigt signifikant mit dem mütterlichen Alter an. Allerdings werden nur etwa 20% der Kinder mit Down Syndrom von Frauen über 35 Jahren geboren (Adams et al.1981)[3]. Andere Risikofaktoren sind erniedrigte mütterliche Serum-AFP-Werte und Kinder mit Down Syndrom in der Familie.

Das typische *klinische Erscheinungsbild* des Down Syndroms ist während der Neugeborenenperiode oftmals noch gar nicht oder nur leicht ausgeprägt und entwickelt sich erst mit zunehmendem Alter (Nyberg et al.1990)[102]. Kinder mit Down Syndrom haben eine brachycephale Form des Schädels mit flachem Hinterhaupt und leichtem Mikrocephalus. Eine flache Nase, tiefe Nasenwurzel, Makroglossie und Epikanthus sowie kleine, tief ansetzende Ohren mit eingefalteter oberer Ohrmuschel gehören zu den typischen Stigmata im Gesichtsbereich (Penrose et al. 1966; Rex et al. 1982). Außerdem finden sich typischerweise kurze und breite Hände mit Vierfingerfurche, hypoplastischer Mittelphalanx des fünften Fingers und Klinodaktylie sowie die sogenannte Sandalenlücke zwischen erster und zweiter Zehe. Herzanomalien sind bei 25-40% der Kinder mit Trisomie 21 zu finden. Dabei ist das Vorherrschen atrioventrikulärer Defekte zu beobachten. Der AV-Kanal ist bei Morbus Down acht mal häufiger als in der restlichen Gruppe der Kinder mit Herzfehlern (Meyer H.1992)[83]. Zu den typischen Befunden im gastrointestinalen Bereich gehören Duodenalstenose und Ösophagotrachealfistel (Keeling 1987[66], Murken, Cleve 1994[85]).

Die *pränatale* Sonographie ist wesentlich weniger sensitiv in der Vorhersage der Trisomie 21 als für andere autosomale Trisomien, da nur etwa ein Drittel der Feten mit Down Syndrom eine oder mehrere sonographische Auffälligkeiten zeigen. Die Entdeckungsrate steigt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter (Nyberg et al.1990)[102]. Die charakteristischsten pränatalen Fehlbildungen sind Duodenalatresie und Endokardkissendefekt. Die Zeichen der Duodenalatresie, das Polyhydramnion in Assoziation mit dilatiertem Magen und Duodenum, auffällig als abdominaler „Double bubble“, treten zwar deutlich, aber selten vor der 28.SSW. in Erscheinung (Lockwood 1993[76], Nyberg et al.1990). Von allen lebendgeborenen Kindern mit Morbus Down liegt bei 25-40% ein kongenitaler Herzfehler vor. Pränatal liegt die Rate kardiovaskulärer Fehlbildungen sogar bei 50% bis 70% der Feten. Man findet insbesondere atrioventrikuläre Defekte, Ventrikelseptumdefekte und Fallot'sche Tetralogie (Copel et al.1986[31], Chaoui et al.1996)[28].

Mit geringerer Häufigkeit wurden pränatal auch zystische Hygromata, Hydrops fetalis, Hydrothorax und Omphalocele beschrieben. Der sensitivste Marker ist jedoch das Nackenödem (nuchal translucency), wobei Raten von 19%-86% im ersten Trimester (Pandya et al.1995[105], Snijders et al.1996)[131] und 16%-40% im zweiten Trimester angegeben werden. (Nyberg et al.1990[98], Benacerraf et al.1987)[8]

In neueren Studien wurde beobachtet, daß eine leichte Hirnventrikeldilatation, geringgradige Pyelectasie und echogene Darmschlingen häufiger als bei chromosomal gesunden Feten auftreten. Außerdem findet man eine im Verhältnis zum biparietalen Durchmesser relativ verkürzte Femurlänge in 36%-73% der Feten (Hill 1989[50], Benacerraf et al.1994[12]).

Von allen autosomalen Trisomien ist das Down Syndrom die einzige mit dem Leben zu vereinbarende Form. Im Vergleich zu gesunden Kindern ist ihre Prognose dennoch ungünstig. In der Vergangenheit starben 20-30% der Kinder mit Trisomie 21 noch während des ersten Lebensjahres. Aufgrund der verbesserten medizinischen und chirurgischen Möglichkeiten ist die Prognose für Kinder mit Down Syndrom heute besser geworden. Das mittlere Überlebensalter beträgt derzeit fast 20 Jahre. Die Erwachsenen mit Down Syndrom bleiben mit einem IQ von 50-60 jedoch geistig retardiert. Mit der Trisomie 21 geht ein 20-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten Leukämie einher (Lockwood 1993)[76].

Trisomie 18 (Edwards Syndrom)

Die Trisomie 18 gehört mit einer Prävalenz von 1 auf 3000 Neugeborene zu den häufigsten autosomalen Chromosomenanomalien. Intrauteriner Fruchttod und Totgeburten sind häufig; schätzungsweise 50-90% der im ersten Trimenon diagnostizierten Feten sterben noch vor dem Geburtstermin (Hook 1983, 1973)[56].

Charakteristische *klinisch-pathologische* Befunde sind intrauterine Wachstumsretardierung, und verminderte fetale Aktivität. Der Schädel ist länglich, häufig liegt ein Mikrocephalus mit prominentem Occiput vor. Außerdem gehören ein kleiner Mund, Mikrognathie und tief ansetzende Ohren zum äußeren Erscheinungsbild. Lippen- oder Kiefergaumenspalten treten auf, sind aber wesentlich seltener (15%) als bei Trisomie 13. In 99% der Fälle liegen Herzfehler vor. Zusätzlich zu den oben genannten häufigen Fehlbildungen sind zahlreiche weitere Anomalien aller Organsysteme in Assoziation mit Trisomie 18 beschrieben. Dazu gehören Zwerchfellhernie, Omphalocele, urogenitale Fehlbildungen (Pyelektasie, Hydrourether, Blasenaustrittsstenosen, Duplikationsanomalien), Anomalien des Gastrointestinaltraktes (Ösophagotracheale Fisteln, Anorektalatresie) sowie Fehlbildungen des ZNS (Hydrocephalus, Corpus-callosum-Agenesie, Spina bifida). Am Skelettsystem wurden Extremitätenverkürzungen, prominentes Fersenbein, Klumpfüße, Tintenlöscherfüße und verkürztes Sternum beschrieben. An den Händen finden sich überlappende Finger, meist Zeigefinger über Mittelfinger, der fünfte Finger nach innen gebeugt. Die Plazenta ist klein und hat in der Hälfte der Fälle nur eine Nabelschnurarterie

Die Vielzahl der assoziierten Fehlbildungen spiegelt sich auch in den *pränatalen* sonographischen Befunden wieder. Der Auslöser zur weiteren Diagnostik ist oft die symmetrische Wachstumsretardierung in Zusammenhang mit Poly- oder Oligohydramnie. Auch pränatal lassen sich bei einem Großteil der Fälle die oben beschriebenen Extremitätenfehlbildungen darstellen. Weiterhin findet man im Ultraschall als typische Zeichen einer Trisomie 18 : Zwerchfellhernie, Omphalocele, Nierenfehlbildungen, zystische Hygromata, NIHF, Hydrocephalus, Gesichtsspaltbildungen, kurze Extremitäten und singuläre Umbilikalarterie (Nyberg et al.1990)[102]. Bei nahezu allen Feten mit Edwards Syndrom finden sich Herzfehler. Dabei überwiegen Defekte des Ventrikelseptums und konotrunkale Fehlbildungen, besonders in Form eines double outlet right ventricle (Chaoui et al.1996)[28]. Obwohl die Frequenz der kardiovaskulären Fehlbildungen so hoch ist, werden nicht alle Fälle erkannt, da zu einem frühen Untersuchungszeitpunkt ein kleiner Ventrikelseptumdefekt noch nicht unbedingt darstellbar sein muß. Das typische Hinweiszeichen einer Trisomie 18 sind Plexus choroideus-Zysten, die bei 29-66% der Feten auftreten (Benacerraf et al.1990[11], Nyberg et al.1993[101], Snijders et al.1994[128]). Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung für die Vorhersage der Trisomie 18 ist aufgrund der Vielzahl der Fehlbildungen relativ hoch.

Kinder mit Edwards Syndrom haben meist eine infauste Prognose. Unter der Geburt kommt es aufgrund der schweren Wachstumsretardierung und der damit verbundenen Unreife oft zu fetalen Streßzuständen, die zu einer hohen Sectio cesarea-Rate bei Trisomie 18 führen. (Benacerraf et al.1988)[9] Die mittlere Überlebenszeit nach der Geburt beträgt etwa 5 Tage. Weniger als 10% der Kinder ist nach einem Jahr noch am Leben (Carter et al.1986)[25].

Trisomie 13 (Patau Syndrom)

Die erstmals 1960 von Patau beschriebene Trisomie 13 hat eine Prävalenz von 1 auf 6000 Lebendgeburten. Da man jedoch bei Spontanaborten im ersten Trimester häufig eine Trisomie 13 findet und Feten mit Trisomie 13 eine hohe intrauterine Mortalität haben, muß die pränatale Prävalenz höher liegen.

Der Phenotyp der Trisomie 13 ist so auffällig und charakteristisch, daß die Diagnose oft schon allein aufgrund der *klinischen* Anomalien gestellt werden kann. Typische Befunde sind: Mikrocephalus, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie, flache Stirn, Lippen- und Gaumenspalten (60-70%), gebeugte und überlappende Finger und vor allem eine postaxiale Polydaktylie. Von den inneren Defekten sind die Fehlbildungen des ZNS am schwersten und häufigsten. Dazu gehören Holoprosencephalie (78%), Agenesie des Corpus callosum (22%), Cerebellumanomalien (28%) und Hydrocephalus (13%). Auch kardiovaskuläre Fehlbildungen sind häufig (>80%) zu beobachten. Darunter VSD, ASD, persistierender offener Ductus arteriosus, Mitral-oder Aortenatresie, Pulmonalstenose und Lungenvenenfehlmündungen. Urogenitale Anomalien (30%) beinhalten renale zystische Dysplasie (31%), Pyelektasie und Duplikationsanomalien. In fast einem Drittel der Fälle finden sich eine Omphalocele oder Umbilikalhernie. Auffällig sind auch Tintenlöscherfüße und ein prominenter Calcaneus (Nyberg et al.1990)[102]. Befunde, die im pränatalen Ultraschall nicht gesehen werden können, sind Kolobome, Stirnhämangiome und

lokalisierte Kopfschwartendefekte.

Aufgrund der Schwere der Fehlbildungen die meist anzutreffen sind ist die *pränatale* Erkennungsrate sehr hoch. Im Ultraschall fällt die Trisomie 13 durch frühe Wachstumsretardierung auf. Am häufigsten zeigen sich ZNS-Anomalien, besonders Holoprosencephalie. Weitere besonders eng mit Trisomie 13 assoziierte Fehlbildungen finden sich im mittleren Gesichtsbereich: Zyklopie, Hypotelorismus und Spaltbildungen des Gaumens und der Lippen. Weiterhin findet man häufig eine zystische Dyplasie der Nieren oder Pyelektasie, Polydaktylie und Klumpfuß. Die Rate der kardiovaskulären Fehlbildungen liegt bei etwa 90%. Dabei werden für Feten mit Trisomie 13 als typische Anomalien die Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte angegeben.

Einige sonographische Befunde der Trisomie 13 gleichen dem Meckel-Gruber-Syndrom, einer autosomal-rezessiven Erkrankung, die durch Nierenzysten und/oder weitere Zusatzbefunde wie Polydaktylie und ZNS-Defekte (Encephalocoele) gekennzeichnet ist. Die Differentialdiagnose zwischen beiden Erkrankungen ist wesentlich, da das Wiederholungsrisiko für Trisomie 13 gering ist (1-2%) verglichen mit dem Meckel-Gruber-Syndrom (25%) (Nyberg et al.1990). Die Prognose von Kindern mit Trisomie 13 ist extrem schlecht. Die durchschnittliche Überlebensrate beträgt 130 Tage. Über die Hälfte stirbt bereits innerhalb des ersten Monats, 75% mit 6 Monaten und weniger als 5% überleben länger als 3 Jahre. Die häufigsten Probleme der Neugeborenen sind Hypo- oder Hypertonie, cerebrale Anfälle, Apnoe, Ernährungsprobleme und Gedeihstörungen (Nyberg et al.1993)[101].

Triploidie

Die Triploidie ist vergleichsweise eine relativ häufige pathologische Chromosomenveränderung, die bei 1-3% aller Konzeptionen auftritt. Unter den frühen Aborten finden sich 12% Feten mit triploidem Chromosomensatz (Schröcksnadel et al.1982)[118]. Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Prävalenz 1 auf 2500 Neugeborene. Kinder, bei denen es zur Lebendgeburt kommt, sterben meist in der frühen Neonatalperiode. Es wird nur von wenigen Fällen berichtet, die bis maximal 10 Monate überlebt haben (Niemann-Seyde, 1993)[94].

Bei Untersuchungen von Jacobs et al. (1978) war bei Feten mit Triploidie der zusätzliche haploide Chromosomensatz in 90% der Fälle väterlichen und in 10% mütterlichen Ursprungs. Unter den Aborten zeigt sich folgende Verteilung: 60% mit 69,XXY; 37% mit 69,XXX und 3% mit 69,XYY. Die geringste embryonale Entwicklung zeigen Feten mit 69,XYY. Triploidien werden mit zunehmendem mütterlichem Alter nicht häufiger gefunden. Wiederholungsrisiken sind bei Triploidien nicht festzustellen. (Küster et al.1988)[70]

Feten mit paternalem Ursprung des zusätzlichen Chromosomensatzes zeigen meist ein relativ normales Wachstum, mikrocephale Entwicklung und eine partielle Blasenmole, welche die Ursache ihrer hohen intrauterinen Mortalität ist. Bei mütterlichem Ursprung findet man oft eine signifikante intrauterine Wachstumsretardierung, Makrocephalie und eine relativ kleine, sonst aber normale Plazenta. (Niemann-Seyde et al.1993)[94]

Die frühe Diagnose einer Triploidie mit partieller Blasenmole ist vor allem aus zwei Gründen wichtig: 1.) wegen der mütterlichen Gefährdung durch das Einsetzen einer Präeklampsie-Symptomatik, die in vielen Fällen einen schweren therapieresistenten Verlauf kennt, und 2.) aufgrund der infausten Prognose für das Kind (Holzgreve W. et al.1986)[54].

Im *Ultraschall* präsentieren, vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte nahezu alle Feten mit Triploidie eine Wachstumsretardierung und in den meisten Fällen Oligohydramnie. In fast allen Fällen, in denen der zusätzliche haploide Chromosomensatz väterlichen Ursprungs ist, zeigen sich Auffälligkeiten der Plazenta in Form von hydatiformer Degeneration oder hydropischen Veränderungen. Die Plazenta erscheint verdickt oder zystisch. Relativ häufig findet man Gesichtsfehlbildungen und Dysmorphiezeichen, vor allem Mikrognathie und Augenfehlbildungen, Fehlhaltungen und Fehlbildungen der Extremitäten (Syndaktylie, Kamptodaktylie, Klinodaktylie), Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, einschließlich Hufeisen- und Beckenrierte. Außerdem wurde über Schädel- und ZNS-Fehlbildungen, wie Hydrocephalus und Brachycephalie, Spina bifida, sowie über Omphalocele und kardiovaskuläre Fehlbildungen berichtet (Casper et al.1989[26], Holzgreve et al.1986, Küster et al.1988[70], Hauschild et al.1991[47], Niemann-Seyde et al.1993).

Die Prognose der Triploidie ist letal, wobei die meisten dieser Schwangerschaften bereits früh durch einen spontanen Abort enden. Individuen mit Mosaik können aufgrund der variablen Expression des Phänotyps eine normale Lebensspanne haben.

Monosomie X (Turner-Syndrom)

Das Turner Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 1 auf 2500 weibliche Lebendgeborene auf und hat einen Anteil von 9% an frühen Aborten. 98% aller Konzeptionen mit der Chromosomenkonstellation 45,X werden im ersten Trimenon abortiert (Witkowski, Prokop 1995)[144].

Die bei der Monosomie X charakteristische und häufigste Fehlbildung ist das zystische Hygroma colli, wobei diese Anomalie nicht spezifisch ist und sowohl bei anderen Chromosomenstörungen als auch bei normalem Karyotyp auftreten kann (Nyberg 1993)[101]. Es ist jedoch beim Ultraschall ein deutliches Zeichen, das sich zudem früh darstellt.

Häufig geht das Turner Syndrom mit einem generalisierten Hydrops fetalis einher. Kardiovaskuläre Fehlbildungen lassen sich sonographisch bei 25-48% der Feten nachweisen. Dabei überwiegen Anomalien des linksventrikulären Ausflußtrakts, wie Aortenisthmusstenose und Hypoplasie oder Unterbrechung des Aortenbogens (Nyberg 1993, Snijders, Nicolaides 1996a, Chaoui et al.1996)[28]. Alle Feten sind von Ovardysgenese betroffen, was sich sonographisch jedoch nicht darstellen läßt. Im Bereich des Urogenitaltraktes fallen vor allem Hufeisennieren, aber auch Nierenagenesie, Nierenhypoplasie oder Pyelektasie auf.

Wenn ein Fetus mit Turner Syndrom bis zur Geburt überlebt, ist seine Lebenserwartung normal. Bei Neugeborenen findet man häufig Lymphödeme an Hand- und Fußrücken, die gelegentlich auch noch im Erwachsenenalter auftreten. Bei Frauen mit Turner Syndrom findet man neben einer typischen Fazies mit Ptosis der Augenlider und tiefem Nackenhaaransatz, sexuellen Infantilismus, primäre Amenorrhoe und schwach entwickelte Mammae. Als Residuum des zystischen Hygroms stellt sich das Pterygium colli dar. Weitere somatische Auffälligkeiten sind der Schildthorax, Cubitus valgus und Minderwuchs (Witkowski, Prokop 1995)[144].

PATIENTEN UND METHODEN

Die Arbeit untersucht retrospektiv 118 Fälle *fetaler chromosomaler Aberrationen*, die im Zeitraum vom 1.1.1994 bis zum 1.6.1997 in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie an der Universitätsfrauenklinik der Humboldt Universität zu Berlin, Charité diagnostiziert wurden.

Im genannten Zeitraum wurden 12448 Patientinnen im Rahmen von Screeninguntersuchungen bzw. mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen mit verschiedenen Fragestellungen betreut. Als optimaler Zeitpunkt für die Diagnostik zum Ausschluß fetaler Anomalien wurden die 18.-22. Schwangerschaftswoche empfohlen. Der *Untersuchungszeitpunkt* richtete sich jedoch nach der jeweiligen Indikation bei der Überweisung und lag zwischen der 11. und 38.SSW (Median 20.SSW). Bei auffälligen Befunden wurden in den meisten Fällen wiederholte Untersuchungen in unterschiedlichen zeitlichen Abständen durchgeführt. Die sonographische Beurteilung erfolgte in der gesamten Zeitspanne von 3,5 Jahren durch drei gleiche *Untersucher*.

In der sonographischen Diagnostik kamen folgende *Geräte* zur Anwendung: Toshiba SSA 140A, Logiq 500 (Kranzbühler, General Electrics), Ultramark-9-HDI und HDI-3000 (ATL). Die Untersuchung erfolgte mit Abdominalschallköpfen der Frequenz 3,5 bzw. 5,0MHz sowie mit Vaginalschallköpfen der Frequenz 5,0 MHz.

Zur *Untersuchung* gehörte neben der Beurteilung der Secundinae und der Fetometrie (Biparietaler und Frontooccipitaler Durchmesser, Thorakoabdominaler Durchmesser bzw. Umfang, sowie Femur- und Humeruslänge) vor allem die gezielte Organdiagnostik zum Ausschluß von Fehlbildungen. Dabei wurde zwischen *Fehlbildungen und Hinweiszeichen*. im Sinne einer pathologischen (sono-)morphologischen Struktur einerseits und Hinweiszeichen ohne größere organische Auswirkungen andererseits unterschieden. Pathologische Entwicklungen, wie Wachstumsverzögerung, Vermehrung oder Verminderung der Fruchtwassermenge sowie die Ansammlung von Flüssigkeiten im Interstitium und in den Körperhöhlen wurden der Gruppe der Fehlbildungen zugeordnet. Die ausgewerteten Fehlbildungen und Hinweiszeichen sind hier tabellarisch aufgeführt:

Fehlbildungen:	Hinweiszeichen:
<ul style="list-style-type: none">• ZNS (Hydrocephalus, Holoprosencephalie, Corpus callosum-Agenesie, Dandy Walker-Malformation)• Schädel / Gesicht• Zystisches Hygroma colli• Nichtimmunologischer Hydrops fetalis• Kardiovaskuläre Fehlbildungen• Abdomen (Zwerchfellhernie, Omphalocele, Gastroschisis, Duodenalstenose)• Nieren (obstruktive, zystische, orthotope Fehlbildungen)• Extremitäten• Wachstumsretardierung• Secundinae (Oligo-/Polyhydramnion, Hydrops placentae)	<ul style="list-style-type: none">• ZNS (Plexus choroideus-Zysten, Dilatierte Lateralventrikel, Dilatierte Cisterna magna, Brachycephalie)• Nackenödem• Echogener Focus im fetalen Herzen• Pyelectasie• Hypoplastische Mittelphalanx V. Finger• Echogener Darm• Relativ verkürzter Femur• Singuläre Umbilikalarterie

Bei dem Verdacht auf Vorliegen einer Chromosomenaberration sowie bei erhöhtem Risiko aufgrund mütterlichen Alters oder auffälliger Serum-Werte wurde der Schwangeren nach entsprechender Aufklärung über Aussage, Grenzen und Risiken die *invasive Diagnostik* angeboten. Unter den hier ausgewerteten Fällen wurde bei 42 Patientinnen eine Amniocentese (15.-20.SSW.), bei 44 Patientinnen eine Cordocentese (20.-40.SSW.), 4 mal eine Cardiocentese und bei 11 Patientinnen eine Chorionbiopsie (ab der 11.SSW.) durchgeführt. Bei 14 Schwangeren lag bereits bei der Erstvorstellung der fetale Karyotyp vor. Bei allen in der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie durchgeführten Entnahmen von Fruchtwasser, Fetalblut bzw. Chorionmaterial erfolgte die *Karyotypisierung* im Institut für Medizinische Genetik der Charité. Lag pränatal kein zytogenetischer Befund vor, wurde postnatal (2 mal) der Karyotyp der neonatologischen Epikrise entnommen bzw. postmortal eine Karyotypisierung durchgeführt (2 mal). Alle Chromosomenaberrationen wurden nach dem International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 1995) klassifiziert.

Indikationen zur fetalen Karyotypisierung waren mütterliches Alter über 35 Jahre (23 Schwangere, 19%), anatomisch-morphologische Auffälligkeiten und intrauterine Wachstumsretardierung im Ultraschall (71 Schwangere, 60%), auffällige Werte für mütterliches Serum-AFP, β -HCG und freies Östriol („Triple-Test“) (10 Schwangere, 8%), chromosomale Erkrankungen in der Anamnese der Patientin (2%) sowie Angst der werdenden Eltern vor Fehlbildungen.

Folgende *Gruppen* der Chromosomenanomalien wurden in der Arbeit getrennt untersucht: Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Triploidie, Monosomie X, strukturelle Aberrationen sowie Mosaik. Obwohl sich Feten mit einem Mosaik (z.B. 46,XY/47,XY,+21) lediglich im Grad der Ausprägung des Phänotyps von Feten mit kompletter autosomaler Trisomie unterscheiden, wurden sie nicht der Gruppe der Trisomie zugeordnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien zu erreichen. In der Gruppe „Sonstige“ wurden aufgrund geringer Fallzahlen numerische Aberrationen wie Trisomie 9, Trisomie 16, Trisomie 22, Triplo-X-Syndrom und Klinefelter Syndrom zusammengefaßt. Der Schwerpunkt lag auf den zuerst genannten häufigeren numerischen Störungen.

Für alle Feten wurde retrospektiv zusätzlich der *Score nach Benacerraf* und Mitarbeitern (1994)[12] zur Erkennung fetaler Chromosomenstörungen, insbesondere autosomaler Trisomien ermittelt. Dabei wurden bei Fehlbildungen und Nackenödem jeweils 2 Punkte vergeben. Als Nackenödem wurde eine Nackendicke ab 3mm im ersten und 6mm im zweiten Trimenon definiert. Es wurde nicht explizit unterschieden zwischen Nackentransluzenz im ersten Trimenon und Nackenödem im zweiten Trimenon. Eine Nackenfalte mit ausgedehnten echofreien, zystischen Arealen wurde als Hygroma colli eingestuft. Bei Vorliegen von hyperechogenem Darm, Plexus choroideus-Zysten, Pyelectasie und relativ verkürztem Femur wird je 1 Punkt vergeben. Die Echogenität der Darmschlingen wurde als auffällig bewertet, wenn sie der der umgebenden knöchernen Strukturen entsprach. Die Diagnose einer Pyelectasie wurde ab 4mm Durchmesser (a.p.) gestellt. Ab einem Verhältnis gemessene/erwartete Femurlänge von 0,91 wurde die Femurlänge als relativ verkürzt eingestuft. Die erwartete Femurlänge berechnet sich wie folgt: $FLe = -9,3105 + 0,9028 \times BPD$. (Biparietaler Durchmesser...BPD) Der Score gilt als positiv, wenn die Summe der vergebenen Punkte mindestens 2 ist. Das heißt, einer Schwangeren würde man ab 2 Punkten die invasive Diagnostik empfehlen. Bei der retrospektiven Analyse soll hiermit lediglich die Sensitivität dieses Systems innerhalb der untersuchten Gruppe beurteilt werden.

Wurde bei einem Feten eine chromosomale Aberration diagnostiziert, so wurden die Eltern über die Erkrankung, das abgeschätzte Ausmaß der Fehlbildung und die voraussichtliche Prognose des Feten aufgeklärt und der Schwangeren in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt die weitere Betreuung durch die Abteilung angeboten. Die Befunde wurden im interdisziplinären Konsilium von Geburtshelfern, Neonatologen, Kinderchirurgen, Genetikern und Pathologen besprochen. Stellte die Schwangere vor der 24.Woche entsprechend der im Paragraphen 218 enthaltenen Regelung einen Antrag auf Abbruch der Schwangerschaft, wurde dieser im interdisziplinären Konsilium bestätigt. Bei Einschätzung der Prognose des Feten als infaust, erfolgte in einigen Fällen in Absprache mit der Schwangeren eine Einleitung der Geburt, bei der es unter der Wehentätigkeit zum Absterben des Feten kam.

ERGEBNISSE

Allgemeines

Die *Inzidenz* von Chromosomenanomalien lag in der untersuchten Population in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité bei 0,95% (118/12448).

Bei 60% (71/118) der Feten lag als *Einweisungsdiagnose* ein auffälliger Ultraschallbefund vor. Mütterliches Alter über 35 Jahre war in 19% der Fälle (23/118) und ein erhöhtes Risiko laut Triple-Diagnostik in 7% der Fälle (10/118) der Grund zur Überweisung. Bei 1,7% (2/118) lag in der Anamnese ein Kind mit Chromosomenanomalie oder einer Fehlbildung vor. Bei den verbleibenden 11% (13/118) lagen diverse Einweisungsdiagnosen zugrunde.

Der *Zeitpunkt der Entdeckung* lag in der 11.-38.SSW., im Median bei 20 SSW. Vor der 24.SSW. wurden 94/118 Feten, d.h. 80% der Fälle erkannt.

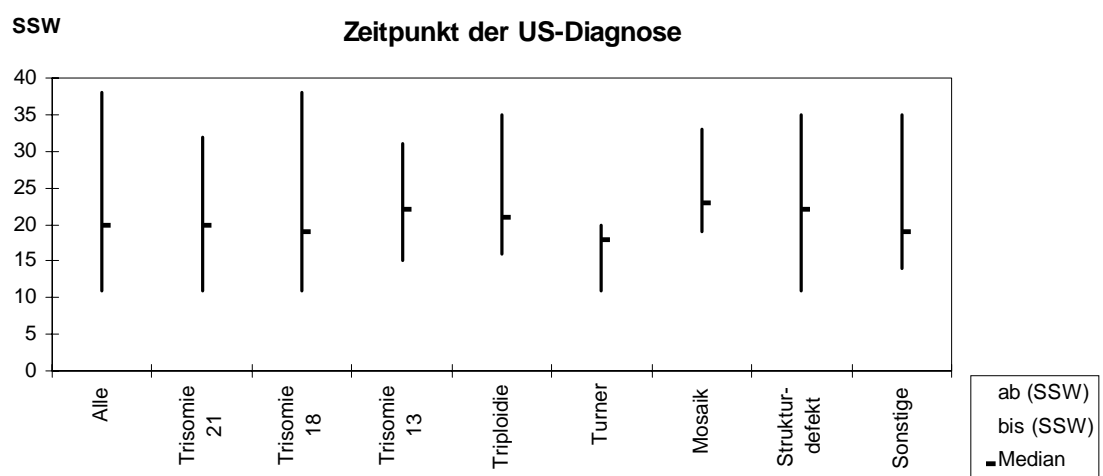


Abbildung 2: Zeitpunkt der sonographischen Diagnosestellung bei 118 Feten mit Chromosomenstörungen in SSW. p.m. mit Median, dargestellt für die einzelnen Aneuploidien

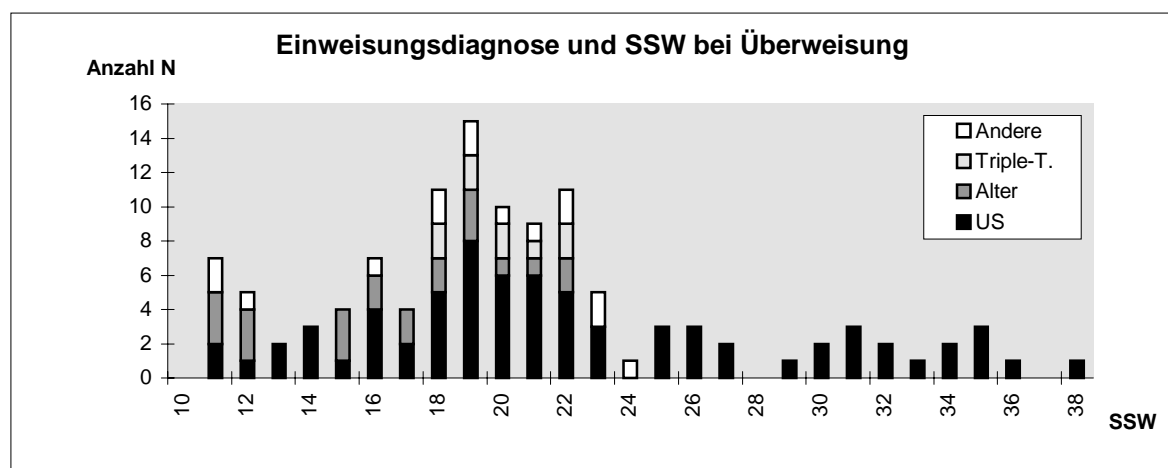


Abbildung 3: Einweisungsdiagnosen der 118 Feten mit Chromosomenanomalie zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft

Das *Alter der Schwangeren* schwankte zwischen 18 und 46 Lebensjahren. Das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre. 88 von 118 Schwangeren (74,6 %) waren jünger als 35 Jahre. Die Altersverteilung ist im Diagramm 4 aufgezeigt. Durchschnittlich lag die *Anzahl der Schwangerschaften* bei 2, die *Zahl der Geburten* bei 1.

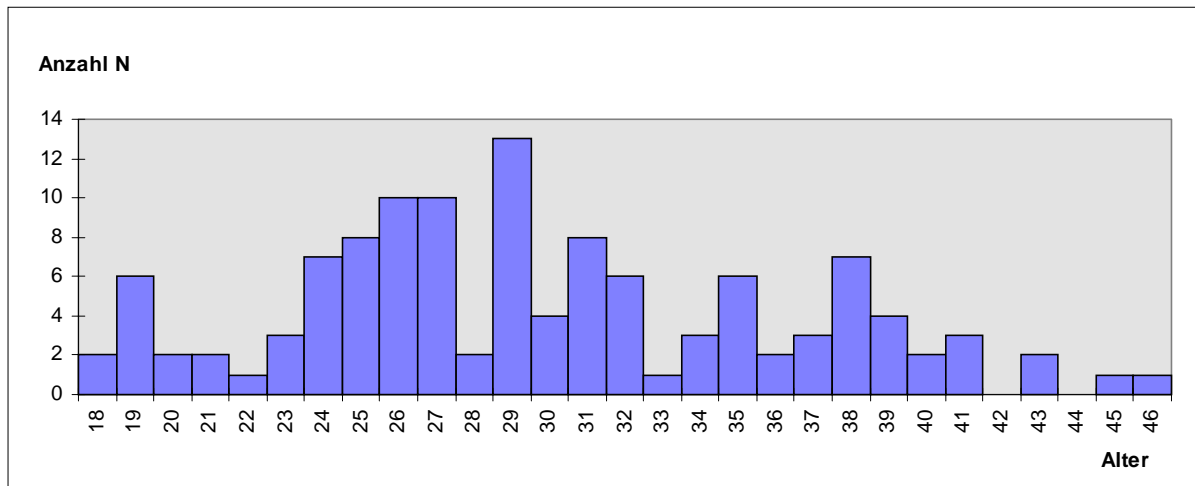


Abbildung 4: Anzahl der Feten mit Chromosomenanomalien und mütterliches Alter

In Tabelle 8 ist die Anzahl der jeweiligen Chromosomenstörungen aller ausgewerteten Fälle dargestellt.

Tabelle 8: Anzahl der Aneuploidien der ausgewerteten 118 Fälle fetaler Chromosomenanomalien

Aneuploidie	Anzahl N
Trisomie 21	35
Trisomie 18	17
Monosomie X	16
Strukturaberration	13
Triploidie	11
Mosaik	9
Trisomie 13	8
Triplo X Syndrom	3
Klinefelter Syndrom	3
Trisomie 22	1
Trisomie 16	1
Trisomie 9	1
Gesamt	118

Von 113/118 Feten ist das *Outcome* bekannt. Auf Wunsch der Patientinnen wurde in 76 Fällen die Schwangerschaft beendet und in 4 Mehrlingsschwangerschaften ein selektiver Fetocid vorgenommen. Von den verbleibenden 33 Fällen, in denen die Schwangerschaft fortgeführt wurde bzw. in denen die Diagnose zu einem späten Zeitpunkt gestellt wurde, verstarben sechs Feten intrauterin, 12 Feten verstarben ante- bzw. intrapartum. 15/118 Kinder wurden lebend geboren, das sind 13% aller entdeckten Fälle bzw. 45% (15/33) der Fälle bei denen die Schwangerschaft fortgeführt wurde. In 4 Fällen kam es zum neonatalen Tod (2x Trisomie 18; 2x Strukturdefekte). Elf Kinder überlebten die neonatale Phase, darunter 5 Kinder mit Down Syndrom, 2 Kinder mit Klinefelter Syndrom, 2 Kinder mit Strukturaberrationen und je ein Kind mit Mosaik und Triplo X-Syndrom.

Anzahl der Fehlbildungen und Hinweiszeichen; Scoring Index nach Benacerraf

Bei Feten mit Chromosomenstörung fielen im Durchschnitt zwei (0-7) Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten (einschließlich Wachstumsretardierung und Fruchtwasseranomalien) sowie im Durchschnitt 1 Hinweiszeichen (0-4) auf. Bei acht Feten (7%) lagen weder Fehlbildungen noch Hinweiszeichen vor, davon 4 Feten mit Down Syndrom. In 12 Fällen, davon 8 mit Down Syndrom und 4 bei Strukturdefekt, Mosaiken und sonstigen, fanden sich keine Fehlbildungen, aber Hinweiszeichen.

Der Scoring Index nach Benacerraf lag für alle Chromosomenstörungen durchschnittlich bei 2,6 (2-3). Bei 102/118 Feten lag ein Score größer oder gleich 2 vor. Damit wurden 86% der Aneuploidien durch den Score erfaßt, 14% lagen unter dem Grenzwert von 2.

Tabelle 9: Scoring Index nach Benacerraf bei 118 Feten mit Aneuploidie

Aneuploidie	Scoring Index (Durchschnitt)	von-bis	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte
Trisomie 21 (n=35)	2,4	0-6	9 (26%)	26 (74%)
Trisomie 18 (n=17)	2,7	2-4	0	17 (100%)
Trisomie 13 (n=8)	2,6	2-3	0	8 (100%)
Triploidie (n=11)	3,0	2-4	0	11 (100%)
Monosomie X (n=16)	2,8	2-4	0	16 (100%)
Strukturdefekt (n=13)	2,9	0-6	3 (23%)	10 (77%)
Mosaik (n=9)	2,2	0-3	1 (11%)	8 (89%)
Sonstige (n=9)	1,9	0-4	3 (33%)	6 (66%)
Gesamt (n=118)	2,6	0-6	16 (14%)	102 (86%)

Tabelle 10: Anzahl der Fehlbildungen bei 118 Feten mit Aneuploidie

Aneuploidie	Anzahl der Fehlbildungen (Fb.)			
	Mittel	von-bis	keine Fb.	eine Fb.
Trisomie 21	1,4	0-6	12 (34%)	11
Trisomie 18	3,2	1-6	0	1
Trisomie 13	3,4	1-5	0	1
Triploidie	2,5	1-4	0	2
Monosomie X	2,4	1-5	0	5
Strukturdef.	2,3	0-4	2 (15%)	3
Mosaik	1,6	0-5	2 (22%)	2
Sonstige	1,9	0-7	4 (44%)	2
Gesamt	2,3	0-7	20/118 17%	27/118 23%

Tabelle 11: Anzahl der Hinweiszeichen bei 118 Feten mit Aneuploidie

Aneuploidie	Anzahl der Hinweiszeichen (Hwz.)			Keine Fb., Keine Hwz.
	Mittel	von-bis	keine Hwz.	
Trisomie 21	1,4	0-3	6 (17%)	4 (11%)
Trisomie 18	1,2	0-4	7 (41%)	0
Trisomie 13	1,6	0-4	1 (13%)	0
Triploidie	1,5	0-4	3 (27%)	0
Monosomie X	0,8	0-2	5 (31%)	0
Strukturdef.	1,2	0-3	3 (23%)	1 (8%)
Mosaik	1,4	0-4	3 (66%)	1 (11%)
Sonstige	1,1	0-4	3 (66%)	2 (22%)
Gesamt	1,3	0-4	31/118 26%	8/118 7%

Fehlbildungen

ZNS- Fehlbildungen

Von 118 Feten mit Chromosomenanomalien lagen bei 17 Feten (14,4%) eine oder mehrere Fehlbildungen des ZNS vor. Von diesen 17 Fällen wurden 15 (88%) aufgrund von Ultraschallbefunden an die Abteilung überwiesen. In 41% der Fälle wurden Auffälligkeiten im Bereich des Gehirns und in 47% extracranielle Befunde vor der Überweisung an die Abteilung gesehen. Die Diagnosen wurden in der 17.-36. SSW. gestellt; der Median lag bei 22 SSW.

Es wurde folgende Verteilung der einzelnen Aneuploidien gefunden: vier mal Trisomie 18, drei mal Trisomie 13, zwei mal Trisomie 21, zwei Triploidien, 2 Strukturdefekte, 1 Turner Syn-drom, 1 Mosaik und je eine Trisomie 9 und Trisomie 16. (Abb.5)

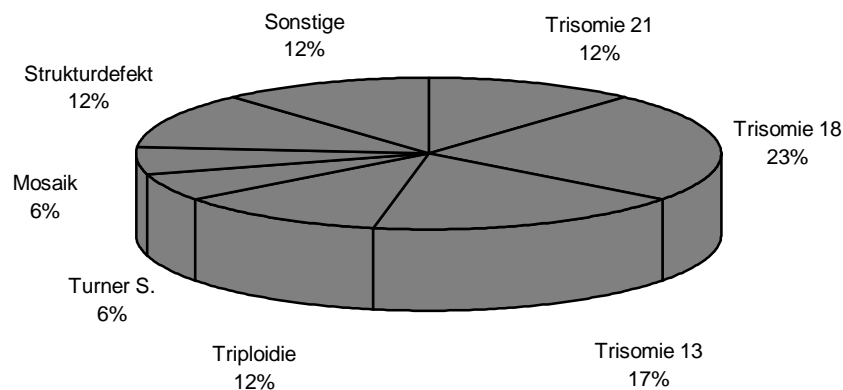


Abbildung 5: Verteilung der Aneuploidien bei 17 Feten mit ZNS-Fehlbildungen

Die diagnostizierten Fehlbildungen (Hydrozephalus, Holoprosencephalie, Corpus callosum-Agenesie, Dandy Walker-Malformation) sind in Tabelle 12 dargestellt. Außerdem wurde bei 2 Feten eine komplette bzw. partielle Agenesie des Kleinhirnwurms gefunden (Triploidie, Turner Syndrom). Die Diagnose einer Dolichocephalie aufgrund eines BPD/FOD-Index von je 0,7 wurde in 2 Fällen (1x Trisomie 21, 1x Strukturdefekt) gestellt. Bei einem Feten mit Hydrozephalus (Trisomie 18) fand sich weiterhin eine lumbosacrale Myelomeningocele. Ein Fet mit semilobärer Holoprosencephalie (Trisomie 13) wies gleichzeitig einen Mikrozephalus auf.

Alle Fehlbildungen des ZNS waren assoziiert mit extrakraniellen Fehlbildungen. Besonders häufig fanden sich gleichzeitig Fehlbildungen bzw. Hinweiszeichen am Herzen, Wachstumsretardierung,

Gesichtsdysmorphien, Nierenfehlbildungen und Fruchtwasser-, Nabelschnur- und Plazentaanomalien. (Tab.13)

Tabelle 12: ZNS-Fehlbildungen bei 17/118 Feten mit Chromosomenaberration, Anzahl und Aneuploidie (*Mehrfachnennung)

Fehlbildung	Anzahl N	Aneuploidie
Hydrocephalus	7	2x Tris.21, 2x Tris.13, 1x Tris.18, 1x Tripl.,1x Mosaik
Holoprosencephalie	5	3x Tris.13, 1x Tris.18, 1x Tris.16
Corp.-call.-Agenesie	3	1x Tris.21, 1x Tris.18, 1x Strukturdefekt
Dandy-Walker-Malf.	2	1x Tris.18, 1x Tris.9
Vermis-cerebelli-Agenesie (in-/komplett)	2	1x Tripl., 1x Turner S.
Dolichocephalie	2	1x Tris.21, 1x Strukturdefekt
Myelomeningocele *	1	1x Tris.18
Mikrocephalus*	1	1x Trisomie 13

Tabelle 13: ZNS-Fehlbildung und assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 17/118 Feten mit Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz.Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
Gesicht	7
Herz	12
Abdomen	4
Nieren	7
Extremitäten	6
(A)IUGR	12
FW./NS./Plaz.	11
NIHF/Nackenödem	5

Schädel- und Gesichtsdysmorphien

Von allen Feten mit chromosomalen Störungen lagen bei 27, das heißt in 23%, Fehlbildungen bzw. Dysmorphiezeichen im Bereich des Gesichtsschädels vor. Davon war eine Gesichtsauffälligkeit im Ultraschall in 6 Fällen (21,4%) der Überweisungsgrund zur weiteren Diagnostik. Der Zeitpunkt der Vorstellung der Schwangeren lag in der 11.-38. SSW. (Median 22,5).

Die diagnostizierten Gesichtsfehlbildungen sind in Tabelle 14 dargestellt. Sie verteilen sich wie folgt auf die jeweiligen Aneuploidien: 26% Strukturaberrationen (8), 25% Trisomie 13 (7), 18% Trisomie 21 (4), 14% Trisomie 18 (4), 7% Triploidien (2) und je 4% Mosaiken (1) und sonstige (1). Bei einem Feten mit chromosomalem Strukturdefekt stellte sich die Lippenkiefergaumenspalte als isolierter Befund dar, ein

auffälliges Profil war bei je einem Feten mit Down Syndrom und Strukturanomalie die einzige Fehlbildung. Bei dem Feten mit Down Syndrom fiel neben Hypertelorismus und auffälligem Profil lediglich noch eine relativ verkürzte Femurlänge auf.

Tabelle 14: Gesichtsdysmorphien bei 27/118 Feten mit Chromosomenanomalie; Anzahl und Aneuploidien (*enthält Mehrfachnennungen)

Dysmorphie Fehlbildung	bzw. Anzahl N	Aneuploidie*
Auffälliges Profil	16	4x Tris.21, 4x Strukturdef., 3x Tris.18, 2x Tris.13, 1x Mosaik, 1x Sonst.
LKG	6	4x Tris.13, 2x Strukturdef.
Hypotelorismus	5	2x Strukturdef., 1x Tris.18, 1x Tris.13, 1x Sonst.
Mikrognathie	4	2x Strukturdef., 1x Tris.18, 1x Mosaik
Exophthalmus	2	1x Tris.13, 1x Triploidie
Pseudozyklopie	2	2x Tris.13
Proboscis	1	1x Tris.13
Arhinencephalie	1	1x Tris.13
Makroglossie	1	1x Tris.21

Zystisches Hygroma colli

Hygromata colli wurden bei 23 von 118 Feten mit Chromosomenstörungen (19,5%) in der 11.-22. SSW. (Median 16.SSW) diagnostiziert. Die Fälle mit Nackenödem wurden gesondert bei Hinweiszeichen (4.3.2.) ausgewertet. Bei 11 Feten (48%) war ein Hygroma colli der Grund für die Überweisung. Neun mal wurde die Diagnose im ersten Trimenon und elf mal im zweiten Trimenon gestellt. Die Anteile der einzelnen Chromosomenanomalien differieren im ersten und zweiten Trimester signifikant. (Tab.15 und Abb.6)

Tabelle 15: Hygroma colli bei 23/118 Feten mit Chromosomenanomalien; Anzahl (n) und Verteilung der Aneuploidien im ersten und zweiten Trimenon (%)

	Trisomie 21	Trisomie 18	Monosomie X	Sonstige
Erstes Trimenon	4 (44%)	2 (22%)	3 (33%)	0
Zweites Trimenon	0	1 (7%)	12 (86%)	1 (7%)
Gesamt	4/23 (17%)	3/23 (13%)	15/23 (65%)	1/23 (4%)

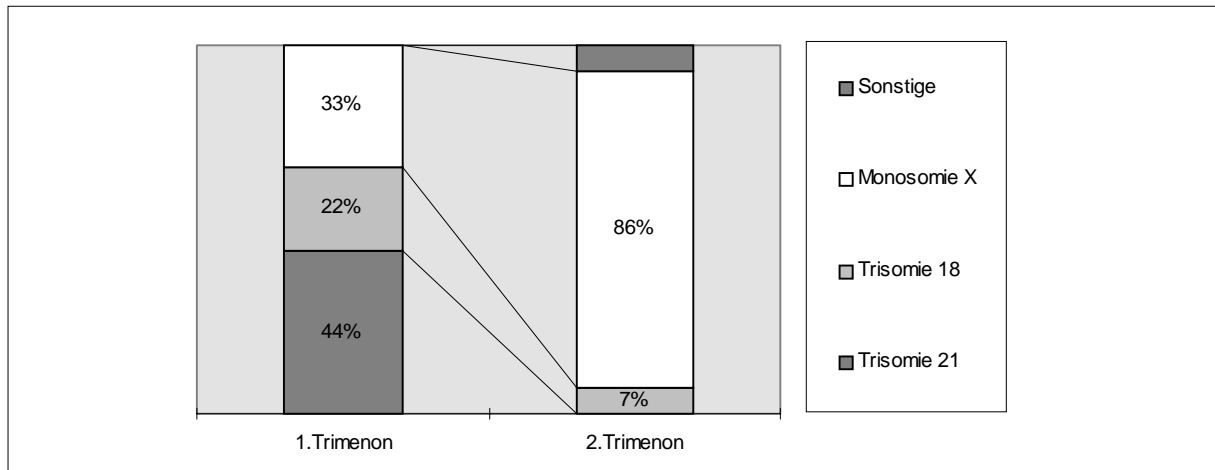


Abbildung 6: Verteilung der Aneuploidien unter Feten mit Hygroma colli im ersten und zweiten Trimenon

Bei 6 Feten lag ein isoliertes Hygroma colli ohne weitere Fehlbildungen oder Hinweiszeichen vor. Davon waren 4 Feten mit Turner Syndrom, ein Fet mit Down Syndrom und ein Fet mit Trisomie 18 betroffen. Bei den verbleibenden 17 Feten fanden sich multiple zusätzliche Fehlbildungen und Hinweiszeichen, insbesondere NIHF, Herz- und Gefäßfehlbildungen und Auffälligkeiten der Plazenta, der Nabelschnur (SUA) bzw. des Fruchtwassers sowie (A)IUGR. (Tab.16)

Tabelle 16: Hygroma colli, assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 23/118 Feten mit Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildung / Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	2
Gesicht	2
Herz und Gefäße	12
Abdomen	2
Nieren	5
Extremitäten	1
(A)IUGR	6
NIHF	14
Plazenta/NS (SUA)/Fruchtwasser	11

Nicht immunologischer Hydrops fetalis

Von allen aneuploiden Feten lag bei 20 (16,9%) ein nicht immunologischer Hydrops fetalis (NIHF) vor. Der Zeitpunkt der Diagnose lag in der 11.-33.SSW., der Median beträgt 17 SSW. In den verschiedenen Zeitabschnitten der Schwangerschaft differiert die Verteilung zwischen den Chromosomenstörungen. (Tab.18 und Abb.7)

Tabelle 17: Nichtimmunologischer Hydrops fetalis (NIHF) bei 20/118 Feten mit Chromosomenanomalie; Verteilung der Aneuploidien im ersten und zweiten Trimenon

	Trisomie 21	Trisomie 18	Monosomie X	Mosaik	Strukturdefekt	Sonstige
I. Trimenon (n=5)	3	1	1	0	0	0
II. Trimenon (n=15)	1	2	9	1	1	1
Gesamt (n=20)	4/20 (20%)	3/20 (15%)	10/20 (50%)	1/20 (5%)	1/20 (5%)	1/20 (5%)

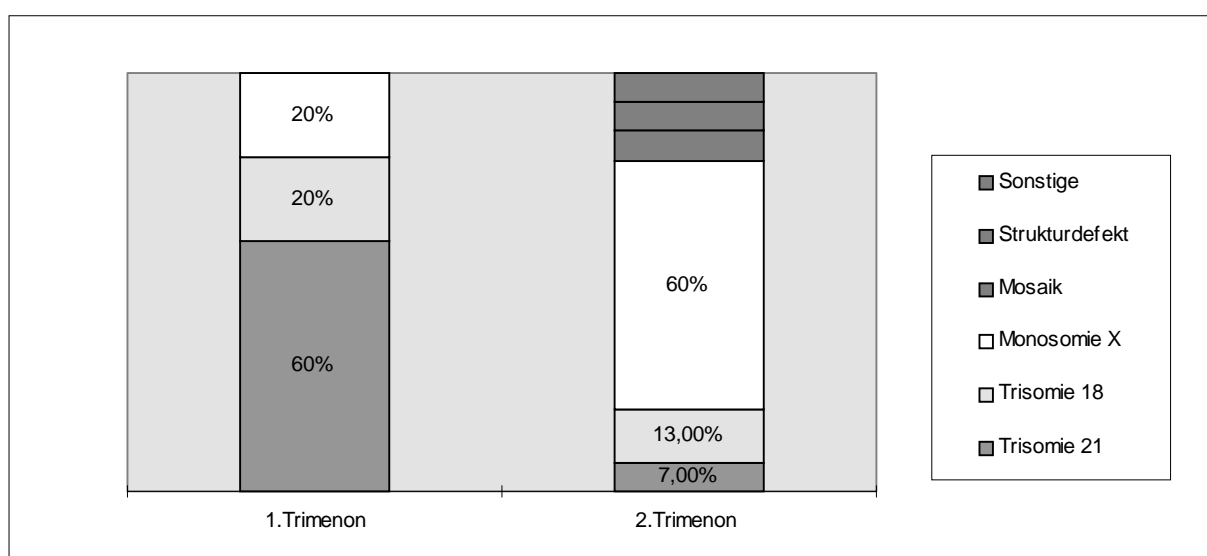


Abbildung 7: Nichtimmunologischer Hydrops fetalis (NIHF) bei 20/118 Feten mit Chromosomenanomalie; Verteilung der Aneuploidien im ersten und zweiten Trimenon

Fast alle Fälle waren assoziiert mit weiteren Anomalien, vor allem mit Hygromata colli, Anomalien der Plazenta, der Nabelschnur (SUA) und des Fruchtwassers sowie mit Fehlbildungen des Herzens. Nur bei einem Feten mit Turner Syndrom lagen Hydrops und Nackenödem isoliert ohne weitere Fehlbildungen vor (Tab.19).

Tabelle 18: NIHF und assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 20/118 Feten mit Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildung / Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	2
Gesicht	3
Hygroma colli	15
Herz	9
Abdomen	4
Nieren	6
Extremitäten	2
(A)IUGR	4
Plazenta / NS / Fruchtwasser	14
Nackenödem	3

Kardiovaskuläre Fehlbildungen

Von allen 118 Feten mit chromosomalen Anomalien wiesen 52 (44%) eine kardiovaskuläre Fehlbildung auf. Die Diagnose wurde in der 11.-38. SSW. (Median 22.) gestellt. In 12 Fällen war die Einweisungsdiagnose kardiale Anomalie im Ultraschall. In 9 Fällen trat der Herzfehler als isolierte Fehlbildung auf. Davon waren 5 Feten mit Down Syndrom und je ein Fet mit Triploidie, Mosaik und Triplo-X Syndrom (auch keine Hinweiszeichen) betroffen. Alle verbleibenden Feten wiesen gleichzeitig extrakardiale Befunde auf. (Siehe Tabelle 22) Die Häufigkeit der einzelnen Chromosomenanomalien, die Einweisungsdiagnosen und die Anzahl der jeweiligen Herzfehler sind in der Abbildung 8 und den Tabellen 20 und 21 dargestellt. Außer den dort genannten fanden sich ein Fet mit Ductus arteriosus-Aneurysma (Strukturaberration) und ein Fet mit Dextrokardie (Trisomie 9).

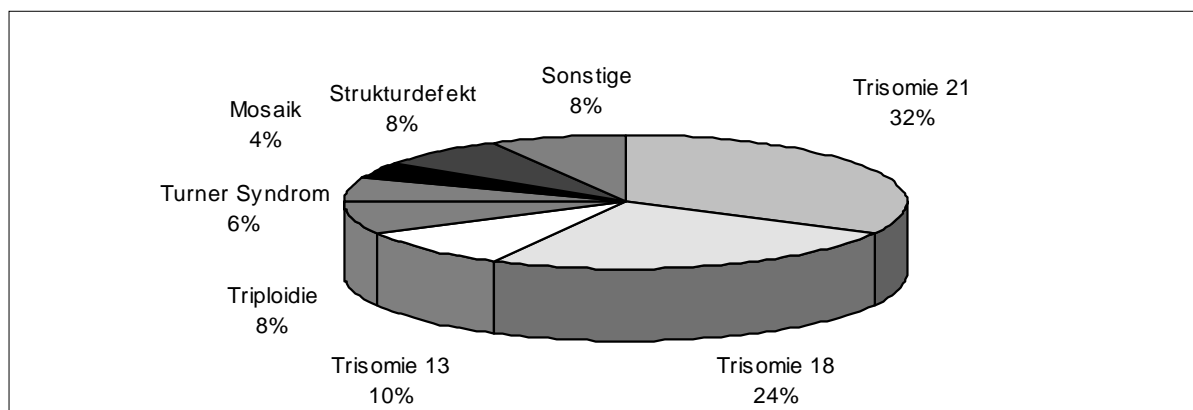


Abbildung 8: Herzfehler und Chromosomenaberration, Verteilung der Aneuploidien bei 52/118 Feten mit Chromosomenanomalie

Tabelle 19: Einweisungsdiagnosen bei 52/118 Feten mit kardiovaskulären Fehlbildungen und Chromosomenanomalie

EWD	Herz-US	US extrakardial	Alter	Triple-Test	Anamnese	Sonstige
Anzahl N	12	24	6	2	1	7

Tabelle 20: Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei 52/118 Feten mit Chromosomenanomalie

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Tripl.	Mono- somie X	Mosaik	Struktur- defekt	Sonst.
ASD	2							
AVSD inlet		3						
CAVSD	11	3		1	1		1	
DORV		1						
HLHS			2				1	
ISTA			1		2			
TOF	1		2	1		1		
TAC				1				
TI								2
PE isoliert	1							
PE gesamt	2	1			1	1	2	1
VSD	2	6		1		1	1	1
Sonstige							1	1
Gesamt	17	13	5	4	3	2	4	4

Tabelle 21: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 52/118 Feten mit Chromosomenanomalie und kardiovaskulärer Fehlbildung (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildung / Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	19
Gesicht	19
Abdomen	12
Nieren	15
Extremitäten	21
NIHF	7
Hygroma colli	8
(A)IUGR	23
Fruchtwasser / Plazenta /Nabelschnur	27
Nackenödem	8

Abdomenfehlbildungen

In der 14.-38.SSW. (Median 27) wurde bei 13 Feten eine Fehlbildung im Bereich des Abdomens diagnostiziert. Dies entspricht 11% aller ausgewerteten Fälle mit chromosomalen Störungen. Die Fälle mit hyperechogenem Darm werden gesondert bei den Hinweiszeichen (4.3.5.) ausgewertet. Sieben mal war eine Auffälligkeit im fetalen Abdomen Grund der Überweisung. Die Fehlbildungen Zwerchfellhernie, Omphalocele, Duodenalatresie und Gastroschisis sind in der Tabelle dargestellt. Als weitere Anomalien im Bereich des Abdomens wurden bei einem Feten mit struktureller Chromosomenaberration ein zusätzlicher Leberlappen mit atypischem Gefäßverlauf und bei einem Feten mit Triploidie zystische Areale im Unterbauch als Zeichen einer Mekoniumperitonitis (Ileumverwachsungen postmortal durch die Pathologie bestätigt) gefunden.

Tabelle 22: Abdomenfehlbildungen bei 13/118 Feten mit Chromosomenanomalie

	Trisomie 21	Trisomie 18	Triploidie	Strukturdefekt
Zwerchfellhernie	-	-	-	1
Omphalocele	-	6	-	-
Gastroschisis	-	1	-	-
Duodenalatresie	3	-	-	-
Sonstiges	-	-	1	1
Verteilung	3/13 (23%)	7/13 (54%)	1/13 (8%)	2/13 (15%)

Alle Abdomenfehlbildungen waren mit weiteren Anomalien oder Hinweiszeichen assoziiert, vor allem mit Herzfehlern, Fruchtwasser-, Plazenta- und Nabelschnuranomalien, Fehlbildungen der Extremitäten und intrauteriner Wachstumsretardierung. (Siehe Tabelle) Bei einem Feten mit Trisomie 21 war die Duodenalstenose die einzige Fehlbildung; es lagen jedoch 3 Hinweiszeichen, wie verkürzter Femur, Brachycephalie und hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers vor.

Tabelle 23: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 13 Feten mit Abdomenfehlbildungen und Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	4
Gesicht	4
Herz	9
Nieren	2
Extremitäten	8
FW / NS / Plaz.	9
NIHF	1
(A)IUGR	8

Nierenfehlbildungen

Bei 17 von 118 Feten mit Chromosomenstörungen (14,4%) wurden Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege, wie mittlere bzw. schwere Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems, zystische Degeneration oder orthotope Nierenfehlbildungen (Hufeisenniere, Beckenniere, Doppelnieren, Nierenagenesie) diagnostiziert. Die Fälle mit Pyelectasie ($\geq 4\text{mm}$) werden gesondert bei den Hinweiszeichen (2.4.4.) ausgewertet. Der Zeitpunkt der Erstvorstellung der Schwangeren lag in der 11.-30.SSW. (Median 19). Die Einweisungsdiagnose war in 6 Fällen eine Nierenfehlbildung. Alle Feten hatten zusätzlich extrarenale Anomalien. In Tabelle 25 und 26 sind die Chromosomenanomalien und assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen aufgeführt.

Tabelle 24: Urogenitale Fehlbildungen bei 17/118 Feten mit Aneuploidie

	Obstruktive Uropathie	Zystische Degeneration	Orthotope Nierenfehlbildung	Verteilung
Trisomie 21	0	1	0	1/17 (6%)
Trisomie 18	1	0	1	2/17 (12%)
Trisomie 13	1	1	0	2/17 (12%)
Triploidie	0	1	1	2/17 (12%)
Monosomie X	0	0	2	2/17 (12%)
Mosaik	0	0	1	1/17 (6%)
Strukturdefekt	1	2	3	6/17 (35%)
Sonstige	0	0	1	1/17 (6%)
Gesamt	3	5	9	17 (100%)

Tabelle 25: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 17 Feten mit urogenitalen Fehlbildungen und Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildungen / Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	8
Gesicht	5
Herz	9
Abdomen	2
Extremitäten	8
FW/NS/Plaz.	12
NIHF	4
Hygroma colli / Nackenödem	6
(A)IUGR	8

Extremitätenfehlbildungen

Bei 23 von 118 Feten (19%) wurden Fehlbildungen im Bereich der Extremitäten gefunden. Diese wurden in der 11.-38.SSW. (Median 21,5) diagnostiziert. Art der Fehlbildung, Anzahl und Beteiligung der einzelnen Aneuploidien sind in Tabelle 27 dargestellt. Bei einem Feten mit Trisomie 13 wurde die Hexadaktylie als isolierte Fehlbildung gefunden. Bei einem Feten mit Mosaik (46,XY/47,XY+21) lagen neben einer Sandalenlücke lediglich noch eine relativ verkürzte Femurlänge und eine leichte Pyelectasie vor. Alle anderen Extremitätenanomalien waren mit weiteren Fehlbildungen assoziiert.

Tabelle 26: Extremitätenfehlbildungen bei 23/118 Feten mit Aneuploidie. (Da bei einigen Feten mehrere Extremitätenfehlbildungen gleichzeitig vorliegen, liegt die Summe der in der Tabelle aufgeführten Anomalien über 23.)

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Tripl.	Mosaik	Strukturdefekt	Sonst.
Fehlhaltung		4	1	1		1	1
Tintenlöscherfüße		1	2				1
Sandalenlücke	1		1	1	1		
Klumpfuß		2		1			
Hexadaktylie			3				
Radiusaplasie		3					
overlapping fingers		1			1	1	
Klinodaktylie	1					1	
Syndaktylie						1	
Gesamtverteilung	2/23 (9%)	8/23 (35%)	5/23 (22%)	2/23 (9%)	2/23 (9%)	3/23 (13)	1/23 (4%)

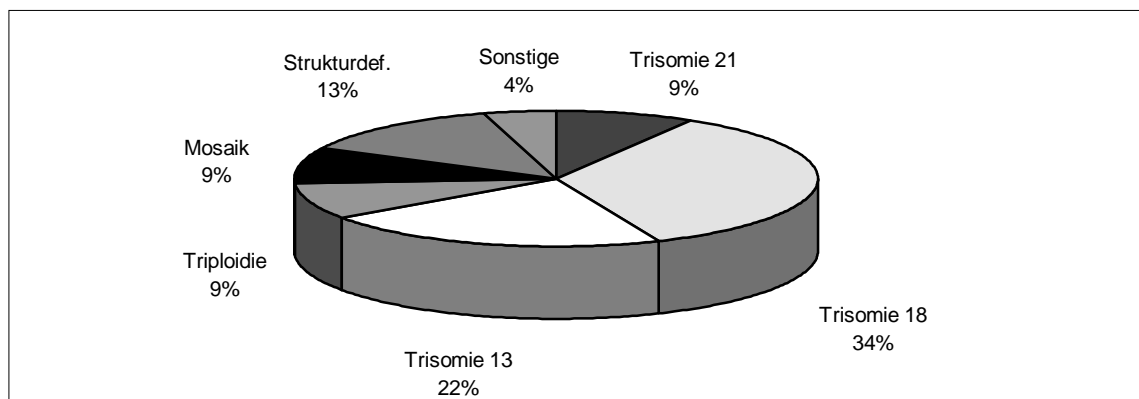


Abbildung 9: Verteilung der Aneuploidien unter 23 Feten mit Extremitätenfehlbildungen und Chromosomenanomalie

Fruchtwasser und Plazenta

Insgesamt wurden bei 40 von 118 Feten (34%) Auffälligkeiten der Secundinae festgestellt. Die Fälle mit singulärer Umbilikalarterie werden gesondert unter den Hinweiszeichen ausgewertet. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag für die Plazentaanomalien in der 17.-38.SSW. (Median 19), für Oligohydramnie in der 16.-38.SSW. (Median 19,5) und für Polyhydramnie in der 19.-36.SSW. (Median 32). Unter allen 31 Fällen mit Fruchtwasser- und/oder Plazentaanomalien war die Einweisungsdiagnose 10 mal vermehrtes bzw. vermindertes Fruchtwasser. Die einzelnen Anomalien der Secundinae verteilen sich wie folgt auf die Aneuploidien:

Tabelle 27: Fruchtwasser- und Plazentaanomalien bei 40/118 Feten mit Aneuploidie

	Tris. 21	Tris. 18	Mono- somie X	Tripl.	Mosaik	Struktur- defekt	Sonst.	Ges.
Oligohydramnio n	2	2	2	6	0	3	2	17
Polyhydramnion	6	2	0	0	1	3	0	12
Plazentaanomalie	2	1	5	2	0	0	1	11
Verteilung	10/40 (25%)	5/40 (12,5%)	7/40 (17,5%)	8/40 (20%)	1/40 (2,5%)	6/40 (15%)	3/40 (7,5%)	40 100%

Bis auf eine Geminigravidität mit feto-fetalem Transfusionssyndroms bei Feten mit Klinefelter Syndrom, wo bei einem Geminus lediglich ein Anhydramnion ohne weitere Auffälligkeiten vorlag, waren alle Fälle mit zusätzlichen Fehlbildungen oder Hinweiszeichen assoziiert (Siehe Tabelle 29). Bei einem Feten, bei dem in der 22.SSW. am Herzen ein White spot im linken Ventrikel gesehen wurde, fand sich erst in der 32. SSW ein Polyhydramnion, woraufhin nach Amniocentese ein Down Syndrom diagnostiziert wurde. In einem weiteren Fall von Trisomie 21 lagen neben dem Polyhydramnion lediglich eine Pyelectasie und eine verkürzte Femurlänge vor. Polyhydramnie war vor allem mit Fehlbildungen des Herzens und der Gefäße vergesellschaftet, während bei Oligohydramnie vor allem Nierenfehlbildungen und (A)IUGR vorlagen. Bei 7 von 10 Feten mit Plazentaanomalie fand sich gleichzeitig ein Oligohydramnion.

Tabelle 28: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 40 Feten mit Chromosomenaberration und Anomalien der Secundinae (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz. Fehlbildungen / Oligohydramnion Hinweiszeichen *	Polyhydramnion	Plazentaanomalie
ZNS	6	3
Gesicht	2	6
Herz	7	9
Abdomen	4	5
Nieren	11	2
Extremitäten	1	7
(A)IUGR	12	5
NIHF	3	1
Hygroma colli	1	0
Plaz./FW./NS.	8	1

Wachstumsretardierung

Bei 39 von 118 Feten mit Chromosomenanomalie (33%) wurde eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem Abdomenquerdurchmesser unter der 5. Perzentile festgestellt. Davon lag in 17 Fällen eine asymmetrische und in 22 Fällen eine symmetrische Retardierung vor. Die Diagnosen wurden in der 16.-35.SSW. gestellt mit einem Median bei 22 (AIUGR) bzw. 20 (IUGR) SSW. Bei je einem Feten mit Triploidie, Down Syndrom und Triplo-X Syndrom lag außer der Retardierung keine Fehlbildung vor.

Tabelle 29: (Asymmetrische) Intrauterine Wachstumsretardierung (A)IUGR bei 39/118 Feten mit Aneuploidie

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	Turner	Struktur-defekt	Mosaik	Sonstige
AIUGR	1	4	1	7	1	1	1	1
IUGR	3	4	3	2	5	1	1	3
Gesamt	4/39 (10%)	8/39 (21%)	4/39 (10%)	9/39 (23%)	6/39 (15%)	2/39 (5%)	2/39 (5%)	4/39 (10%)

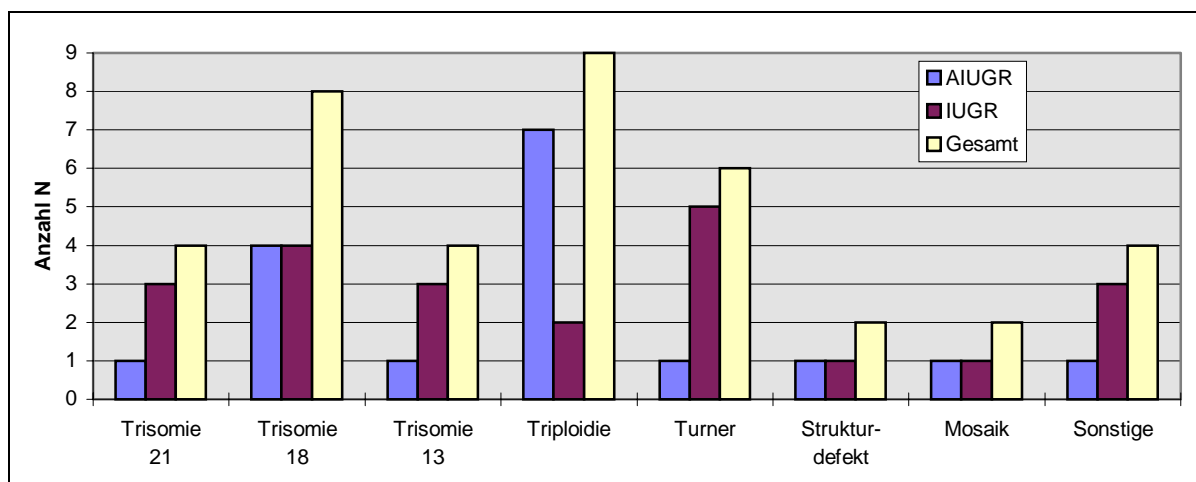


Abbildung 10: (Asymmetrische) Intrauterine Wachstumsretardierung (A)IUGR, Anzahl und Verteilung bei 39 Feten mit Chromosomenanomalie

Hinweiszeichen

ZNS-Hinweiszeichen

Hinweiszeichen im Bereich des ZNS fanden sich bei 14/118 Feten mit Aneuploidie (11,9%). Von diesen 14 Fällen wurden sieben (47%) aufgrund eines Ultraschallbefundes überwiesen; drei davon mit Auffälligkeiten im ZNS und vier mit extrakraniellen Befunden. Der Zeitpunkt der Untersuchung lag in der 15.-22.SSW., im Median bei 20 SSW.

Bei 2 dieser Feten waren die Hinweiszeichen isoliert (Trisomie 21, Strukturdefekt). Die Verteilung der ZNS-Hinweiszeichen unter den einzelnen Formen von Chromosomen-anomalien ist in Abbildung 11 dargestellt.

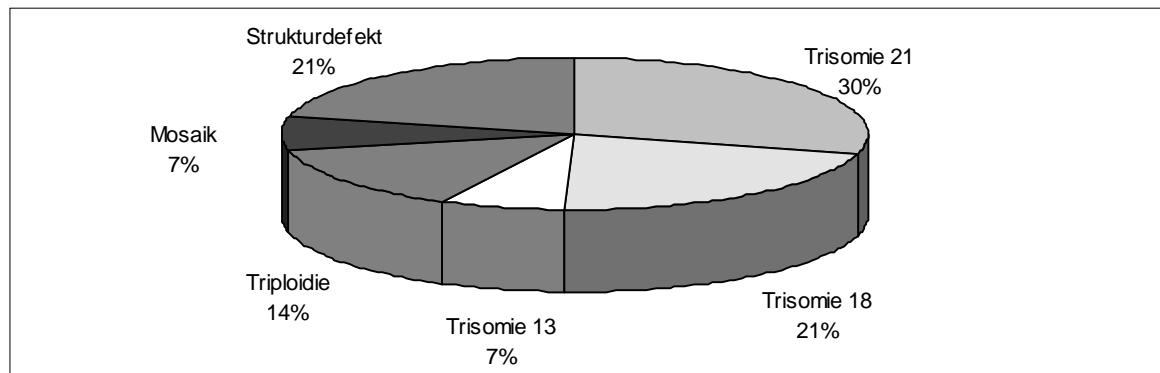


Abbildung 11: Verteilung der Aneuploidien bei 14/118 Feten mit ZNS-Hinweiszeichen und Chromosomenanomalie

Tabelle 30: ZNS-Hinweiszeichen bei 14/118 Feten mit Chromosomenanomalie, Anzahl und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Hinweiszeichen	Anzahl N*	Aneuploidie
Plexus-choroideus-Zyste	7	3x Tris.21, 3x Tris.18, 1x Strukturdefekt
unilateral	3	2x Tris.21, 1x Tris.18
bilateral	4	2x Tris.18, 1x Tris.21, 1x Strukturdefekt
Dilat. Lateralventrikel	5	2x Tripl., 1x Tris.13, 1x Mosaik, 1x Strukturdefekt
Dilat. Cisterna magna	5	2x Tris.18, 1x Tris.13, 1x Mosaik, 1x Strukturdefekt
Brachycephalie	4	1x Tris.21, 1x Tris.18, 1x Tripl., 1x Strukturdefekt

In einem Fall von Strukturaberration waren die Plexuszysten ein isolierter Befund ohne weitere intra- oder extrakranielle Fehlbildungen oder Hinweiszeichen. Bei einem Feten mit Down Syndrom lag gleichzeitig nur eine Pyelectasie vor. Von insgesamt 14 Feten wiesen 12 zusätzlich extrakranielle Befunde auf. Darunter waren vor allem Wachstumsretardierung, Herzfehler, Nierenfehlbildungen und Anomalien der Extremitäten. (Tab.32)

Tabelle 31: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 14 Feten mit ZNS-Hinweiszeichen und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz.Fehlbildungen / Hinweiszeichen	Anzahl N*
Gesicht	4
Herz	9
Abdomen	1
Nieren	8
Extremitäten	8
(A)IUGR	11
FW./NS./Plaz.	4
NIHF / Nackenödem	2

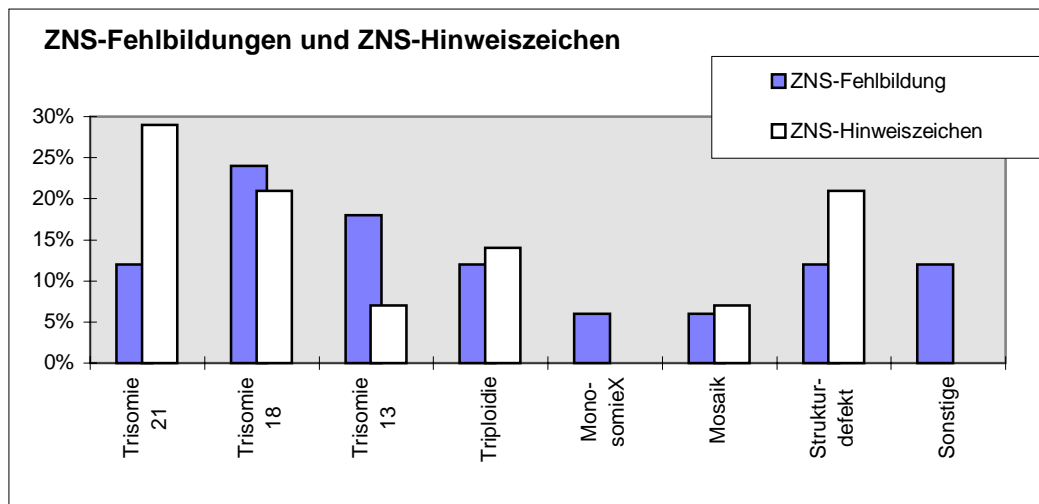


Abbildung 12: Verteilung der einzelnen Aneuploidien bei diagnostizierten Fehlbildungen und Hinweiszeichen des ZNS in Prozent

Nackenödem

In der 11.-26.SSW. (Median 18) wurde bei 14 von 118 Feten (11,9%) ein Nackenödem diagnostiziert. Vier Fälle wurden im ersten Trimenon gefunden, 10 Fälle im zweiten Trimenon. Bei 4 Feten war das Nackenödem Grund der Überweisung. Die Verteilung unter den Chromo-somenanomalien stellt sich wie folgt dar(Abb.13):

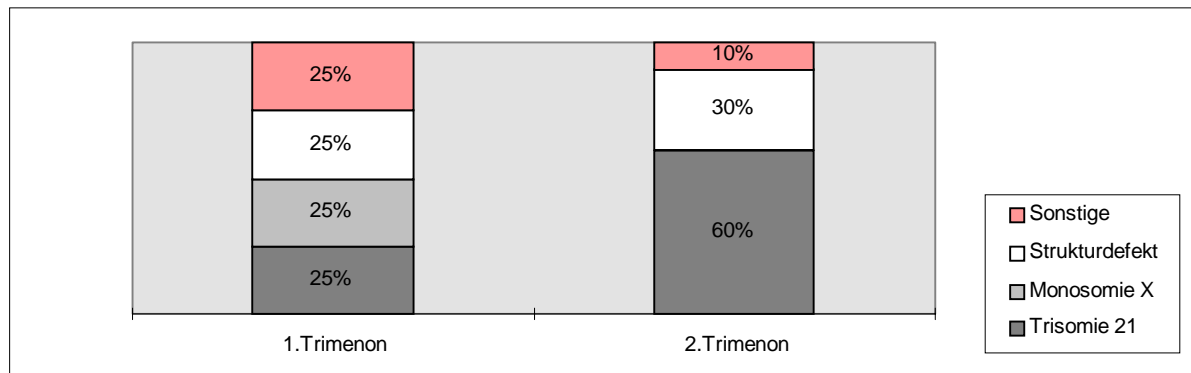


Abbildung 13: Nackenödem bei 14/118 Feten mit Chromosomenanomalie; Verteilung im ersten und zweiten Trimenon

Tabelle 32: Nackenödem bei 14 Feten mit Chromosomenanomalie; SSW und Dicke

Zeitpunkt	Anzahl N	Dicke
10.-15.SSW.	5	4mm / 5,5mm / andere nicht bekannt
15.-20.SSW.	5	5mm / 8mm / andere nicht bekannt
> 20.SSW.	4	6mm / 7mm / 8,5mm / andere nicht bekannt

Bei 3 Feten trat das Nackenödem bei Überweisung als isolierter Befund auf (1x Trisomie 21, 1x Turner Syndrom, 1x Trisomie 22). Bei den verbleibenden 11 Feten lagen verschiedene zusätzliche Fehlbildungen und Hinweiszeichen vor. (Siehe Tabelle34) Häufigste assoziierte Fehlbildungen fanden sich im Bereich des Herzens und der Gefäße: 5x AV-Kanal, 1x ASD, 1x bei AV-Klappeninsuffizienz und Pericarderguß, 1x VSD mit Aortenbogenunterbrechung. Die Sensitivität des Nackenödems zur Erkennung fetaler Trisomien 21 betrug 20% (7 von 35).

Tabelle 33: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 14 Feten mit Nackenödem und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz. Fehlbildung / Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	3
Gesicht	4
Herz	9
Abdomen	1
Nieren	6
Extremitäten	3
(A)IUGR	2
NIHF	3
Plazenta / NS / Fruchtwasser	3

Singuläre Umbilikalarterie

Die singuläre Umbilikalarterie (SUA) lag bei 15 von 118 (12,7%) Feten mit Chromosomen-störung vor. Die Diagnose wurde in der 13.-36.SSW. (Median 19) gestellt. Sechs mal war die A.umbilicalis dextra, sechs mal die A.umbilicalis sinistra betroffen. In den verbleibenden 4 Fällen wurde die Lokalisation nicht dokumentiert. Die Verteilung unter den Aneuploidien stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 34: Singuläre Umbilikalarterie (SUA) bei 15/118 Feten mit Chromosomenanomalie

	Tris. 21	Tris. 18	Tris. 13	Mono-somie X	Tripl.	Mosaik	Sonst.	Gesamt
SUA	1/15 (6%)	6/15 (40%)	3/15 (20%)	1/15 (6%)	1/15 (6%)	2/15 (13%)	1/15 (6%)	15 (100%)

Alle Feten mit singulärer Umbilikalarterie hatten weitere Fehlbildungen und Hinweiszeichen. (Tab.36)

Tabelle 35: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 15 Feten mit singulärer Umbilikalarterie (SUA) und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz. Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	6
Gesicht	8
Herz	14
Abdomen	3
Nieren	8
Extremitäten	6
(A)IUGR	7
NIHF	4
Hygroma colli	4
Plaz./ Fruchtwasser	2

Pyelectasie

Eine Pyelectasie von mindestens 4mm ohne Erweiterung des Kelchsystems oder des Ureters wurde in der 19.-31.SSW. (Median 22.SSW.) bei 16 von 118 Feten (13,6%) gefunden. Drei mal waren auffällige Nieren im Ultraschall Grund der Überweisung. Bei einem Feten mit Chromosomenkonstellation eines Mosaiks war die Pyelectasie der einzige Hinweis auf eine fetale Anomalie. Alle verbleibenden Feten wiesen weitere Fehlbildungen oder Hinweiszeichen auf. Die Aneuploidien sowie die assoziierten Zeichen sind in Tabelle 37 und 38 dargestellt.

Tabelle 36: Pyelectasie bei 16/118 Feten mit Aneuploidie

	Tris. 21	Tris. 13	Triploidie	Mosaik	Struktur-defekt	Sonstige	Gesamt
Anzahl N	9/16 (56%)	1/16 (6%)	2/16 (13%)	2/16 (13%)	1/16 (6%)	1/16 (6%)	16 (100%)

Tabelle 37: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 16 Feten mit Pyelectasie und Chromosomenanomalie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	5
Gesicht	4
Herz	12
Abdomen	1
Extremitäten	4
FW / NS (SUA) / Plaz.	4
Hygroma colli / Nackenödem	3
(A)IUGR	3

Echogener Darm

Bei 7 von 118 Feten (5,9%) wurden echogene Darmschlingen als Hinweiszeichen einer chromosomalen Störung gefunden. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in der 11.-30.SSW. (Median 20). Nur ein Fet wurde wegen eines auffälligen Abdomens überwiesen.

Es wurde zwei mal ein Down Syndrom, ein mal eine Trisomie 18, eine Triploidie, zwei mal eine Strukturaberration und ein Klinefelter Syndrom diagnostiziert. Alle Feten wiesen weitere Hinweiszeichen oder Fehlbildungen auf. (Tab.39)

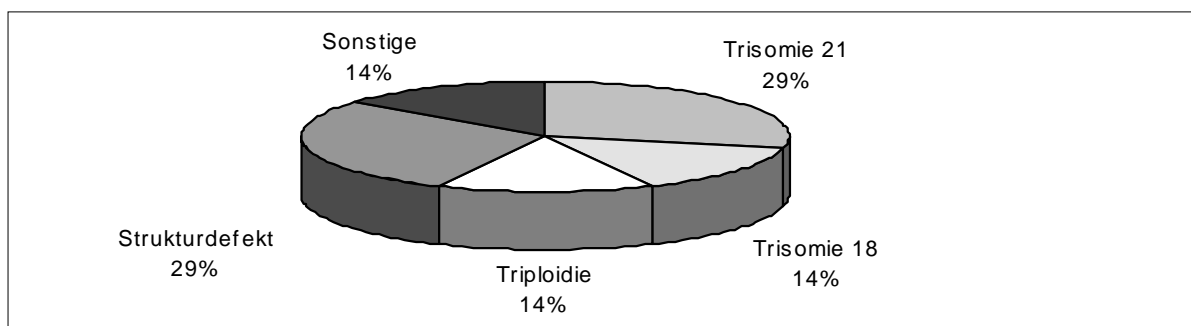


Abbildung 14: Verteilung der Aneuploidien unter 7 Feten mit hyperechogenem Darm

Tabelle 38: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 7 Feten mit hyperechogenem Darm und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoziierte Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	1
Gesicht	3
Herz	4
Nieren	3
Extremitäten	3
FW / NS / Plaz.	2
NIHF	2
Hygr.colli / Nackenödem	3
(A)IUGR	2

Hypoplastische Mittelphalanx des V. Fingers

Bei 6 von 118 Feten (5%) wurde eine hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers gefunden. Es wurde 5 mal ein Down Syndrom und ein mal eine Trisomie 18 diagnostiziert. Bei allen Feten lagen gleichzeitig weitere Fehlbildungen / Hinweiszeichen vor.

Relativ verkürzter Femur

Von 95 Feten mit Chromosomenanomalie, bei denen vollständige Biometriewerte nach der 14.SSW. vorlagen, ließ sich bei 65 Feten (68%) ein relativ verkürzter Femur gemessene/erwartete Femurlänge $\leq 0,91$ nachweisen. Der durchschnittliche Wert für alle Feten mit Chromosomenanomalie lag bei 0,98. (Nach Benacerraf et al.1994: erwartete Femurlänge = $-9,3105+0,9028 \times \text{BPD}$) Der Zeitpunkt der Untersuchung lag in der 14.-36.SSW. Bei 8 Feten ohne Fehlbildungen lag eine relativ verkürzte Femurlänge vor, davon 5 mal bei Trisomie 21, ein mal bei einem Mosaik (46,XY/47,XY,+21), bei einem Feten mit Triplo-X-Syndrom und bei einem Feten mit Trisomie 22.

Tabelle 39: Relativ verkürzter Femur (FLgemessen/FLerwartet) bei 65/118 Feten mit Aneuploidie, Anzahl und Verteilung

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Tripl.	Mono- somie X	Mosaik	Struktur- defekt	Sonst.
Anzahl N	19/65	7/65	6/65	8/56	10/65	5/65	6/65	4/65
Verteilung	29%	11%	9%	12%	15%	8%	9%	6%

Auf der Grundlage einer anderen Berechnung (BPD/FL) stellten sich abweichende Ergebnisse dar: Da bei asymmetrischer Retardierung die Körperproportionen auffällig von der Norm abweichen, wurden 16 Fälle mit AIUGR nicht unter diesem Aspekt ausgewertet. Die Femurlänge im Verhältnis zum biparietalen Durchmesser lag bei 27 von 78 Feten (34,6%) mit vollständig vorliegenden Biometriedaten ab der 14.SSW. über der 95.Perzentile für das jeweilige Schwangerschaftsalter. 20% (7) der Feten mit Down Syndrom waren betroffen. Bei 22 der 79 ausgewerteten Fälle lag eine symmetrische Wachstumsretardierung vor.

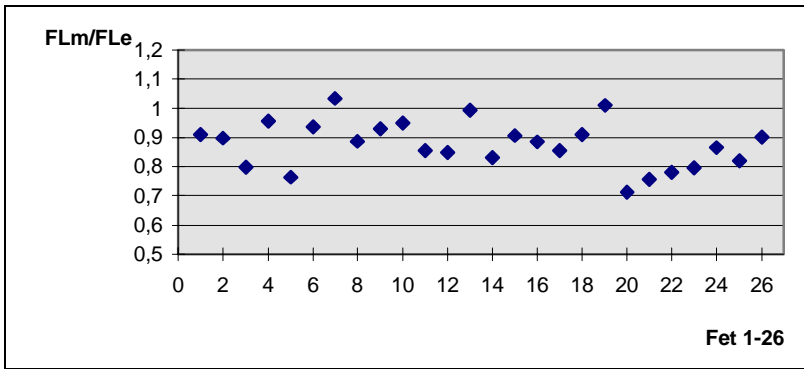


Abbildung 15: Gemessene/erwartete Femurlänge (FLm/FLe) bei Fetten (n=26) mit Trisomie 21

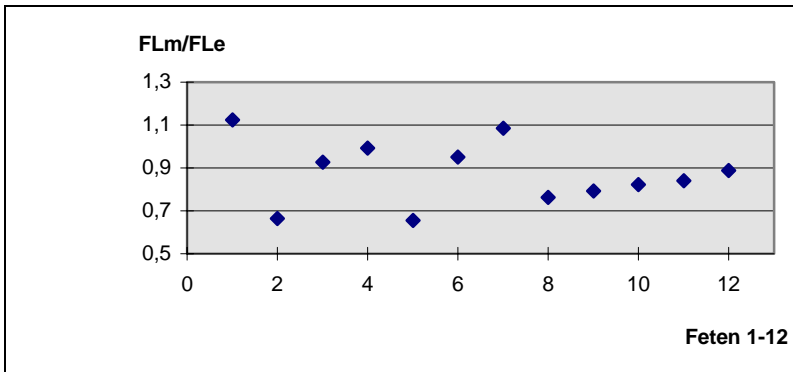


Abbildung 16: Gemessene/erwartete Femurlänge (FLm/FLe) bei Fetten (n=12) mit Trisomie 18

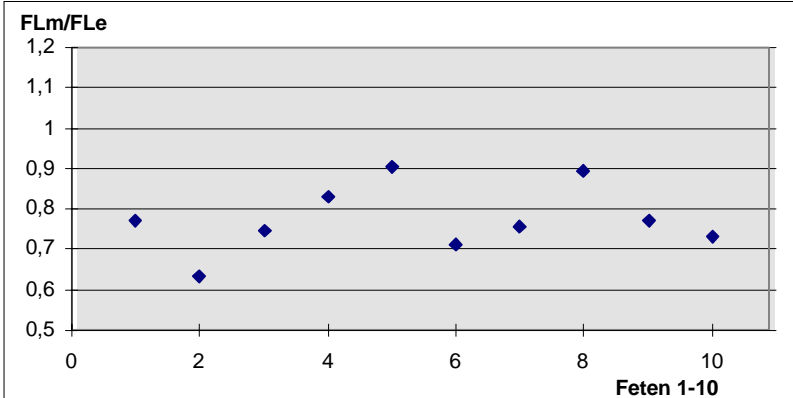


Abbildung 17: Gemessene/erwartete Femurlänge (FLm/FLe) bei Fetten (n=10) mit Monosomie X

Echogener Focus im fetalen Herzen

Bei 14 von 118 Fetten (12%) fand sich ein echogener Focus (White spot) im fetalen Herzen. Die Diagnosen wurden in der 15.-30.SSW. (Median 21) gestellt. Alle Feten wiesen zusätzliche Anomalien oder Fehlbildungen auf. Lediglich in einem Fall einer Trisomie 21 lag der White spot bei der Erstvorstellung in der 21.SSW isoliert vor. Im Verlauf dieser Schwangerschaft entwickelte sich dann im dritten Trimenon (32.SSW.) ein Polyhydramnion. In 4 Fällen lagen gleichzeitig kardiale Fehlbildungen vor. Bei 8 Fetten (57%) war der echogene Focus im linken Ventrikel lokalisiert, bei einem Feten im rechten Ventrikel (7%) und bei 5 Fetten (36%) in beiden Ventrikeln.

Tabelle 40: Echogener Focus bei 14/118 Feten mit Chromosomenanomalie

	Trisomie 21	Trisomie 13	Trisomie 18	Triploidie	Klinefelter Syndrom	Strukturdefekt	Ges.
Anzahl N	5	3	2	2	1	1	14

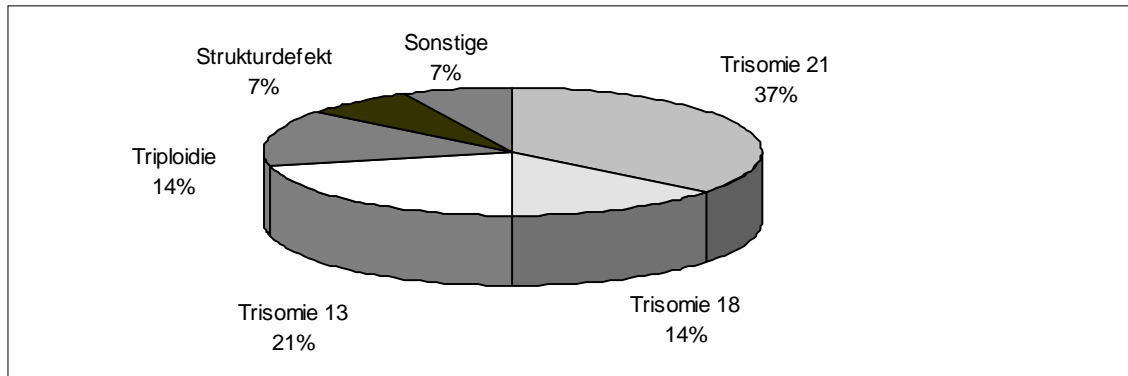


Abbildung 18: Verteilung der Aneuploidien bei 14 Feten mit Echogenem Focus

Tabelle 41: Assoziierte Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei 14 Feten mit Echogenem Focus und Aneuploidie (*enthält Mehrfachnennungen)

Assoz. Fehlbildungen/Hinweiszeichen	Anzahl N*
ZNS	2
Gesicht	2
Herz	4
Abdomen	1
Nieren	7
Extremitäten	5
(A)IUGR	3
Nackenödem	1
FW/NS/Plaz.	3

Die Chromosomenanomalien und ihre Zeichen

In den folgenden Übersichten sind die einzelnen Aneuploidien mit den diagnostizierten Fehlbildungen und Hinweiszeichen absolut (N) und relativ (%) zusammengestellt.

Aneuploidie	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	MonosomieX	Mosaik	Strukturdefekt	Sonstige
Anzahl	N=35	N=17	N=8	N=11	N=16	N=9	N=13	N=9
Fehlbildungen								
ZNS	3	4	3	2	1	1	2	2
- Hydrocephalus	2	1	2	1		1		
- Holoprosencephalie		1	1					1
- Corpus callosum-Agenesie	1	1					1	
- Dandy Walker-Malformation		1						1
Schädel / Gesicht	5	4	7	2		1	8	1
Hygroma colli	4	3			15			1
NIHF	4	3			10	1	1	1
Kardiovaskuläre Fb.	17	13	5	4	3	2	4	4
Abdomen	3	7		1		1	1	
- Zwerchfellhernie							1	
- Omphalocele		6						
- Gastroschisis		1						
- Duodenalstenose	3							
Nierenfehlbildungen	1	2	2	2	2	2	4	1
Extremitäten	2	8	5	2		2	3	1
(A)IUGR	4	8	4	9	6	3	2	4
Secundinae	10	5		8	7	2	5	3

Aneuploidie	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	MonosomieX	Mosaik	Strukturdefekt	Sonstige
Anzahl	N=35	N=17	N=8	N=11	N=16	N=9	N=13	N=9
Hinweiszeichen								
ZNS	4	6	2	3		2	4	
- Plexus choroideus-Zysten	3	3					1	
- Dil. Lateralventrikel			1	2		1	1	
- Dil. Cisterna magna		2	1			1	1	
- Brachycephalie	1	1		1			1	
Nackenödem	7				1		4	2
SUA	1	6	3	1	1	2		1
Pyelectasie	9		1	2		2	1	1
Echogener Darm	2	1		1		1	1	1
Hypoplastische Mittelphalanx V	5	1						
Rel. verkürzter Femur	19	7	6	8	10	5	6	4
Echogener Focus	5	2	3	2			1	1

Aneuploidie	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	MonosomieX	Mosaik	Strukturdefekt	Sonstige
Anzahl	N=35	N=17	N=8	N=11	N=16	N=9	N=13	N=9
Fehlbildungen								
ZNS	6%	24%	38%	18%	6%	11%	15%	22%
- Hydrocephalus	6%	6%	25%	9%		11%		
- Holoprosencephalie		6%	13%					11%
- Corpus callosum-Agenesie	3%	6%					8%	
- Dandy Walker-Malformation		6%						11%
Schädel / Gesicht	14%	25%	88%	18%		11%	62%	11%
Hygroma colli	11%	18%			94%			11%
NIHF	11%	18%			63%	11%	8%	11%
Kardiovaskuläre Fb.	49%	71%	63%	36%	19%	22%	31%	44%
Abdomen	9%	41%		9%		11%	8%	
- Zwerchfellhernie							8%	
- Omphalocele		35%						
- Gastroschisis		6%						
- Duodenalstenose	9%							
Nierenfehlbildungen	3%	12%	25%	18%	13%	22%	31%	11%
Extremitäten	6%	47%	63%	18%		22%	23%	11%
(A)IUGR	11%	47%	50%	82%	38%	33%	15%	44%
Secundinae	29%	29%		73%	44%	22%	38%	33%

Aneuploidie	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	MonosomieX	Mosaik	Strukturdefekt	Sonstige
Anzahl	N=35	N=17	N=8	N=11	N=16	N=9	N=13	N=9
Hinweiszeichen								
ZNS	11%	35%	25%	27%		22%	31%	
- Plexus choroideus-Zysten	9%	18%					8%	
- Dil. Lateralventrikel			13%	18%		11%	8%	
- Dil. Cisterna magna		12%	13%			11%	8%	
- Brachycephalie	3%	6%		9%			8%	
Nackenödem	20%				6%		31%	22%
SUA	3%	35%	38%	9%	6%	22%		11%
Pyelectasie	26%		13%	18%		22%	8%	11%
Echogener Darm	6%	6%		9%		11%	8%	11%
Hypoplastische Mittelphalanx V	14%	6%						
Rel. verkürzter Femur	73%	54%	75%	80%	100%	71%	46%	50%
Echogener Focus	14%	12%	38%	18%			8%	11%

DISKUSSION

Fetale Chromosomenanomalien gehen häufig mit multiplen schweren (major) Fehlbildungen einher. Bei etwa einem Fünftel (10-30%) der Feten mit sonographisch diagnostizierten morphologischen Anomalien liegen chromosomale Störungen zugrunde (Rezai et al.1991[108]). Unabhängig vom mütterlichen Alter ist deshalb bei der Diagnose einer Fehlbildung die Bestimmung des fetalen Karyotyps indiziert. Zwischen 40% und 85% der fetalen Chromosomenaberrationen werden in Populationen mit niedrigem Risiko pränatal erkannt (Campbell and Smith 1983, Levi et al.1991).

Mit Verbesserung des Auflösungsvermögens der Ultraschallgeräte und wachsender Erfahrung der Untersucher fand man in den letzten zehn Jahren zunehmend auch kleinere Auffälligkeiten, die einen Hinweis auf eine vorliegende Chromosomenstörung geben können, da sie häufig mit Chromosomenanomalien assoziiert sind. Die Hinweiszeichen sind: Plexus choroideus-Zysten, dilatierte Cisterna magna, dilatierte Lateralventrikel, Nackenödem, singuläre Umbilikalarterie, Pyelectasie, echogener Darm, relativ verkürzter Femur und echogener Focus im Herz. Diese minor Anomalien haben im Gegensatz zu schweren Fehlbildungen in der Gesamtpopulation eine relativ hohe Prävalenz (bis zu 5%) und bei unauffälligem Chromosomensatz nahezu immer eine normale Prognose. Deshalb stellt sich die Frage, ob bei isoliertem Befund eine Karyotypisierung durchgeführt werden soll. Benacerraf und Mitarbeiter (1994)[12] schlugen die Beurteilung mit Hilfe eines sonographischen Scoring Index vor. Dieser empfiehlt die Karyotypisierung nicht nur bei der Diagnose einer Fehlbildung, sondern auch bei isoliertem Nackenödem oder bei Vorliegen von mindestens zwei Hinweiszeichen, wie Plexus choroideus-Zyste, Pyelectasie, echogener Darm und relativ verkürzte Femurlänge. Mit diesem Scoring Index konnten in einer prospektiven Studie in einer Gruppe von Hochrisiko-Schwangerschaften in der 14.-21.SSW. 73% der Feten mit Down Syndrom, 85% der Feten mit Trisomie 18 und 100% der Feten mit Trisomie 13 identifiziert werden. (Siehe auch 2.2.4.) Für weitere Hinweiszeichen wie dilatierte Lateralventrikel, Dilatation der Cisterna magna, singuläre Umbilikalarterie und echogener Focus im fetalen Herzen wird die Aussagekraft als Marker fetaler Aneuploidie derzeit noch untersucht.

Soweit dies retrospektiv möglich ist, wurde in der vorliegenden Studie versucht, nicht nur das typische Erscheinungsbild der Aneuploidien anhand der Fehlbildungen, sondern auch das jeweilige Spektrum der Hinweiszeichen zu erfassen. Trotz retrospektiver Datenanalyse lag bei der Sonographie bereits der prospektive Ansatz vor, indem unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse systematisch Anomalien der einzelnen Organsysteme sowie der Secundinae untersucht und im Befund dokumentiert wurden.

Chromosomenstörungen und assoziierte Fehlbildungen können unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden. Zum einen lässt sich für die einzelnen Chromosomenanomalien jeweils ein spezifisches Spektrum an Fehlbildungen und Hinweiszeichen darstellen. Andererseits ist es wichtig, das Risiko der einzelnen Fehlbildung für das Auftreten einer Chromosomenstörung zu kennen. Beide Aspekte zu beleuchten, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Deshalb werden die Anomalien bei der Chromosomenaberration diskutiert, bei der diese am häufigsten auftreten.

Im Patientenkollektiv unserer Abteilung fand sich im Untersuchungszeitraum unter 12448 Schwangeren bei 118 eine fetale Chromosomenstörung. Dies entspricht einer **Inzidenz** von 0,95% in einer Population mit mittlerem Risiko. Dabei lassen sich 81% numerische und 11% strukturelle Aberrationen sowie 8% Mosaik unterscheiden. In einer europäischen Studie (Ferguson-Smith et al.1984)[38] zeigte sich im zweiten Trimenon bei Amniocentese aufgrund erhöhten mütterlichen Alters eine Häufigkeit chromosomaler Aberrationen von 2,26%. Die verschiedenen Inzidenzen lassen sich auf Unterschiede in Population und Altersverteilung der Schwangeren in den beiden Untersuchungsgruppen zurückführen. In unserer Studie lag das mütterliche Alter nur bei einem Fünftel der Schwangeren über 35 Jahren. Da die Häufigkeit von Chromosomenanomalien mit steigendem mütterlichen Alter zunimmt, erklärt sich die höhere Inzidenz in der Untersuchung von Ferguson-Smith. Während der Anteil der Trisomien 21 in unserer Untersuchung geringer als in der genannten Studie ist (30% versus 51%), liegt die Zahl der Trisomien 18 und 13 höher (21% versus 13%). Die Anteile der Geschlechtschromosomenstörungen (19% vs. 17%) sowie der Strukturaberrationen (11% vs. 11%) liegen im erwarteten Bereich. Die größere Anzahl von Feten mit Down Syndrom bei Ferguson-Smith gegenüber unserem Ergebnis ist ebenfalls auf die Altersverteilung zurückführbar, da vor allem die Häufigkeit der Trisomie 21 mit wachsendem Alter der Mutter zunimmt.

Der überwiegende Anteil der Schwangeren von 60% (n=70) wurde wegen sonographischer Auffälligkeiten im Screening-Ultraschall an die Abteilung überwiesen. 19% der Schwangeren (n=23) kamen aufgrund

erhöhten mütterlichen Alters (über 35 Jahre) sowie 7% wegen auffälliger Werte im Serum-Screening (n=10). Lagen gleichzeitig mehrere **Überweisungsindikationen** vor, wurde der Priorität zugewiesen, welche vermutlich der ausschlaggebende Grund zur weiteren Diagnostik gewesen war. So war in einigen Fällen das mütterliche Alter die Ursache für den durchgeführten Triple-Test, weshalb in diesem Fall das Alter als Indikation den Vorrang erhielt. Ähnlich wurden der Triple-Test bzw. der auffällige Ultraschall vor dem auffälligen Karyogramm als Einweisungsgrund eingruppiert. Mit einem Anteil von zwei Dritteln war damit die Auffälligkeit im Ultraschall die wichtigste Einweisungsdiagnose. Interessant ist, daß vor der 18.SSW. über die Hälfte der Indikationen durch das mütterliche Alter begründet ist, während zwischen der 18. und 24.SSW. alle Frauen mit erhöhtem Triple-Test-Risiko, etwa zwei Drittel mit Ultraschallindikation und ein geringer Anteil Altersindikationen lagen. Nach der 24.SSW. war bei allen Schwangeren die sonographische Auffälligkeit Indikation zur weiteren Diagnostik. (Siehe Abbildung 3) Am häufigsten fielen die betroffenen Feten in der zweiten Schwangerschaftshälfte durch Wachstumsretardierung, Fruchtwasseranomalien und Herzfehler auf. Für die spätere Erkennung kann es verschiedene Gründe geben. Anomalien wie Polyhydramnion, Duodenalstenose oder das hypoplastische Linksherz-Syndrom und andere Ausflußtraktobstruktionen, entwickeln sich beispielsweise meist erst im zweiten oder dritten Trimester. Andere Fehlbildungen, wie die Fehlmündung der Lungenvenen, Vorhofseptumdefekte und kleine Ventrikelseptumdefekte sind zum Teil lagebedingt oder aufgrund der Kleinheit des Organs sehr schwer zu diagnostizieren. Deshalb kann trotz hochauflösender Ultraschallgeräte selbst vom erfahrenen Untersucher nicht jede fetale Chromosomenaberration bei der Fehlbildungsdiagnostik in der 18.-22.SSW erkannt werden.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt zwar mit 11-38 SSW. eine große Streubreite, der mediane Wert von 20 SSW. verweist jedoch darauf, daß die Mehrheit der Chromosomenanomalien relativ früh erkannt wurde. In 80% der Fälle (94/118) konnte der Befund vor der 24. SSW. erhoben werden. Die Diagnosestellung zu einem Zeitpunkt, da der Fetus noch nicht lebensfähig ist, läßt der Schwangeren bei dieser schweren und prognostisch ungünstigen Erkrankung die Möglichkeit des Schwangerschaftsabbruchs. Bei 20% der Feten (24/118) erfolgte die Überweisung nach der 24.SSW. Auch im späten zweiten und dritten Trimenon, wenn die Möglichkeit der Schwangerschaftsbeendigung nicht mehr besteht, erbringt die Karyotypisierung eine wesentliche Information. Die Diagnose einer Chromosomenstörung ist ein bedeutender Faktor beim Erwägen invasiver Therapieversuche sowie für das weitere geburtshilfliche Management hinsichtlich Ort, Zeitpunkt und Modus der Entbindung. Ebenso wichtig ist die Beratung der Frau zur Prognose des Kindes und einem eventuellen Wiederholungsrisiko bei zukünftigen Schwangerschaften. Insbesondere die hohe Sectio-cesarea-Rate aufgrund unerkannt gebliebener Chromosomenaberrationen kann damit gesenkt werden. Auffällig ist, daß alle Feten mit Turner Syndrom in unserer Studie bereits bis zur 20.SSW. (Median 18.) entdeckt wurden. Diese Tatsache stimmt mit Beobachtungen von Wladimiroff und Mitarbeitern (1995)[145] überein, die für Feten mit Monosomie X ein signifikant niedrigeres Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung gegenüber anderen Aneuploidien gefunden hatten. Das wurde auf die häufige Assoziation von zystischem Hygrom sowie Hydrops fetalis mit Turner Syndrom zurückgeführt, was sich auch mit den vorliegenden Ergebnissen unserer Untersuchung nachweisen läßt. Beide Symptome sind relativ gut und frühzeitig diagnostizierbar und erleichtern somit eine frühe Entdeckung.

Das Risiko für ein chromosomal krankes Kind, vor allem für autosomale Trisomien erhöht sich mit dem **mütterlichen Alter** in exponentiellem Verhältnis (Simpson et al.1982)[125]. Insbesondere für Trisomie 21 wird für eine Frau mit 35 Jahren in der 20.SSW. das Risiko in der Literatur mit 1:274 angegeben, während es mit 40 Jahren bereits bei 1:74 liegt (Sniijders und Nicolaides 1996[131], siehe auch Abbildung1). In unserer Studie war aber nur ein Viertel der Schwangeren 35 Jahre und älter. In der Hälfte der Fälle lag ein fetales Down Syndrom vor. Dies entspricht der Beobachtung vieler Autoren, daß nur 20-25% aller Chromosomenanomalien in der Altersgruppe über 35 Jahren auftreten. Damit ist das Altersscreening allein nicht effektiv genug in der Aufdeckung der fetalen Aneuploidie und muß durch weitere diagnostische Methoden ergänzt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Beobachtung der vergangenen Jahre, daß mit dem sonographischen Nachweis anatomischer Anomalien eine höhere Entdeckungsrate für Feten mit Chromosomenstörung erreicht wird als mit Alters- oder Serumscreening allein. Zwei Drittel aller Schwangeren wurden aufgrund des Verdachts auf eine Fehlbildung im Ultraschall zur weiteren Diagnostik überwiesen. Bei allen Feten mit Trisomie 18 und 13 sowie mit Turner Syndrom und Triploidie lagen Fehlbildungen und Hinweiszeichen vor. Letztlich zeigten nur 7% der untersuchten Feten keine sonographische Auffälligkeit. Bei 12 von 20 Feten ohne Fehlbildung fanden sich Hinweiszeichen, wie Nackenödem, relativ verkürzte Femurlänge, Pyelectasie, Plexus choroideus-Zysten oder echogene Foci im Herzen. Davon erhielten bei der retrospektiven Beurteilung 7 Feten einen **Score nach Benacerraf**

(Benacerraf et al.1994)[12] von ≥ 2 . Damit wird deutlich, daß minor Anomalien geeignet sind, die Sensitivität des Ultraschalls bei der Entdeckung fetaler Chromosomenstörungen, vor allem von Trisomie 21, Strukturdefekten, Mosaiken und anderen zu erhöhen. Die Ergebnisse belegen für diese Anomalien eine höhere Prävalenz unter Feten mit Chromosomenaberrationen im Vergleich zu chromosomal unauffälligen Feten. Weiterhin zeigte sich, daß die Frequenz der einzelnen minor Anomalien unter den verschiedenen Chromosomenstörungen variiert. Ebenso wie bei den Fehlbildungen läßt sich ein Spektrum an besonders häufigen Hinweiszeichen für jedes Syndrom darstellen, wobei sich diese untereinander auch überschneiden

Trisomie 21

Am schwierigsten ist die sonographische Erkennung der Trisomie 21. Da nicht alle Feten bzw. Kinder mit Down Syndrom Fehlbildungen aufweisen, bleibt noch immer ein Teil dieser Feten bis zur Geburt unentdeckt. In unserer Studie konnten von 35 Fällen mit Down Syndrom immerhin bei 34% der Feten (n=12) keine Fehlbildungen, bei 17% der Feten (n=6) keine Hinweiszeichen und bei 11% (n=4) weder Fehlbildungen noch Hinweiszeichen festgestellt werden. Bei einem Drittel der Feten wurde nur eine isolierte Fehlbildung gefunden, darunter 5 Herzfehler.

Der **Herzfehler** ist die häufigste Fehlbildung beim Down Syndrom. 32% aller in unserer Studie diagnostizierten Herzfehler bei Chromosomenstörungen gehen allein auf Feten mit Trisomie 21 zurück. Etwa 40-50% der Betroffenen haben kardiovaskuläre Anomalien, vor allem Endocardkissendefekte wie AVSD, ASD und VSD (Nora, Nora 1978[95], Kraus et al.1995[69]). Der typische Herzfehler bei Morbus Down ist der AV-Kanal. 55% aller pränatal diagnostizierten Fälle von AV-Kanal sind mit Aneuploidie, vor allem Trisomie 21 verbunden. Chaoui und Mitarbeiter (1996) fanden bei 9/13 Feten mit Trisomie 21 (70%) einen AV-Kanal. In unserer Studie lag bei 17 von 35 Feten mit Trisomie 21 (49%) ein Herzfehler vor. Davon in 11/17 Fällen (65%) ein kompletter AV-Kanal, in 2 Fällen ein ASD, in 2 Fällen ein VSD sowie eine Fallot'sche Tetralogie und ein Pericarderguß ohne sono-morphologisches Korrelat. Als isolierte Fehlbildung lag der Herzfehler bei 5 Feten vor. Diese Ergebnisse bestätigen Beobachtungen anderer Autoren zum typischen Spektrum der Herzfehler bei Down Syndrom. Der vorherrschende Fehlbildungstyp sind die Endocardkissendefekte, allen voran der AV-Kanal. Alle für das Down Syndrom typischen Herzfehler präsentieren sich mit einem auffälligen Vierkammerblick (Chaoui et al.1996). Da der Vierkammerblick Bestandteil des Screenings in der 18.-22.SSW. ist, besteht hier die Chance, einen großen Teil der Feten mit Trisomie 21 durch ihren Herzfehler noch vor der 24.SSW. zu erkennen.

Anfangs wurde die **Duodenalstenose** als die spezifische Fehlbildung beim Down Syndrom angesehen. Sie ist jedoch ein Spätzeichen, das sich erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte entwickelt. Feten mit dieser Fehlbildung werden meist erst im späten zweiten und im dritten Trimenon erkannt. Die Diagnose einer Duodenalstenose lag bei 3 der 118 Feten vor. Alle drei waren mit Trisomie 21 assoziiert. Die Häufigkeit von 9% (3/35) der Fälle mit Morbus Down stimmt überein mit der von Snijders und Nicolaides (1996)[131] gefundenen Rate (8%). Zwei der Duodenalstenosen wurden typischerweise erst in der 31. bzw. 32.SSW. aufgrund des Double bubble-Phänomens mit Polyhydramnion diagnostiziert. Beim dritten Feten wurde in der 19.SSW. (Altersindikation als EWD) ein dilatierter Magen mit Widerstandspersistenz als beginnende Stenose interpretiert und bei der Autopsie bestätigt. Unabhängig vom mütterlichen Alter und der SSW sollte bei einem vorliegenden Double-bubble-Phänomen immer an eine Trisomie 21 gedacht werden. In Anbetracht der zum Teil pränatal gering ausgeprägten Symptomatik bei diesem Syndrom ist allein der Verdacht auf eine Duodenalstenose Indikation zur Bestimmung des fetalen Chromosomensatzes.

Weitere häufige Anomalien sind vor allem Vermehrungen, aber auch Verminderungen der **Fruchtwassermenge**. In unserer Studie lag bei 6 Feten (17%) ein Polyhydramnion und bei 2 Feten (6%) ein Oligohydramnion vor. Damit ist die Fruchtwasseranomalie nach dem Herzfehler eine der häufigsten Auffälligkeiten beim Down Syndrom. Da Fruchtwasseranomalien sowohl bei einer Vielzahl von Erkrankungen bzw. Fehlbildungen als auch idiopathisch auftreten, ist die Chromosomenaberration nur eine von vielen möglichen Ursachen, die aber immer mit in Betracht gezogen werden sollte.

Fehlbildungen, wie Hydrozephalus, Corpus callosum-Agenesie, Hygroma colli, Hydrops fetalis und Wachstumsretardierung, wurden selten im Zusammenhang mit Trisomie 21 beschrieben. Sie traten auch in unserer Untersuchung nur mit geringer Häufigkeit auf. Da sie bei anderen Chromosomenstörungen mit höherer Inzidenz zu finden sind, können sie nicht als spezifisch für das Down Syndrom angesehen werden.

Die typischen Stigmata in Form von Epikanthus, (schräg nach außen oben verlaufende) mongoloide Lidachsen und orofaziale Hypotonie, die das charakteristische äußere Erscheinungsbild der Erkrankung ausmachen, können erst postnatal gesehen werden. Relativ häufig werden jedoch bereits pränatal im Ultraschall **Gesichtsdysmorphien**, wie Makroglossie, tiefer Nasensattel und flaches Profil beschrieben. Bei den 35 Feten unserer Studie waren diese Auffälligkeiten 5 mal genannt (14%). In einem Fall waren sie sogar der einzige Hinweis auf eine Anomalie. Allerdings kann es sich auch um anatomische Varianten bei gesunden Kindern handeln, ebenso wie sich das Profil eines Feten mit Down Syndrom unauffällig darstellen kann. Da diese Zeichen eher subtil sind und subjektiven Charakter besitzen und sich auch erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte deutlicher darstellen, sind sie relativ unzuverlässige Hinweise. Sie können aber einen vorliegenden Verdacht auf eine Chromosomenstörung durchaus bekräftigen.

Seit 1985 Benacerraf und Mitarbeiter erstmals über die Häufung chromosomaler Anomalien bei Feten mit verdickter Nackenfalte (nuchal translucency) berichteten, ist eine Vielzahl von Studien dazu durchgeführt worden. Heute weiß man, daß das **Nackenödem** in Kombination mit dem mütterlichen Alter in der 10.-14.SSW. mit einer Sensitivität von 80% der sensitivste Marker der Trisomie 21 ist (Pandya et al 1995)[105]. Auch Nicolaides und Mitarbeiter (1994)[93] fanden 80% der Feten mit Trisomie 21 über der 95.Perzentile für die Nackendicke. In unserer Gruppe der Trisomie 21 wiesen dagegen nur 20% (n=7) der Feten ein Nackenödem auf. Eine mögliche Ursache dafür kann sein, daß der Großteil der Schwangeren erst nach der 18. SSW. vorstellig wurde, während die oben genannten Studien vor allem im ersten Trimenon durchgeführt wurden. Benacerraf und Mitarbeiter (1994)[12] konnten in der 15.-20.SSW. ebenfalls nur noch bei 36% der Feten mit Down Syndrom ein Nackenödem nachweisen. Das Nackenödem ist ein Hinweiszeichen, das besonders in der frühen Schwangerschaft auftritt und sich später zurückbilden kann. Es wurde vermutet, daß die Nackentransluzenz (nuchal translucency) der frühen Schwangerschaft eher in ein Nackenödem als in ein zystisches Hygrom übergeht (Nicolaides et al.1992d)[91]. Welche Mechanismen für die Entstehung und Rückbildung des nuchalen Ödems verantwortlich sind, ist bisher nicht vollständig geklärt. Zwei mögliche Ursachen sind Fehlentwicklungen der Lymphgefäße sowie kardiovaskuläre Anomalien. Es ist bekannt, daß häufig bei Feten mit Chromosomenanomalien, seltener jedoch auch bei chromosomal unauffälligen Feten der Anschluß des lymphatischen an das venöse Gefäßsystem gestört bzw. verzögert erfolgen kann (Johnson et al.1993)[61]. Daraus resultieren in der frühen Entwicklungsphase Ödeme im Bereich des Nackens, die sich im Verlauf zu dilatierten Lymphgefäßen und letztlich zu zystischen Hygromata entwickeln können. Falls die Verbindung zwischen den beiden Gefäßsystemen noch hergestellt werden kann, bevor ein generalisierter Hydrops entsteht und es zum intrauterinen Fruchttod kommt, existiert die Möglichkeit der Ödemrückbildung, wie sie häufiger bei gesunden und bei Feten mit Trisomie 21 beobachtet wurde. Dies könnte erklären, weshalb die Häufigkeit von Nackenödem unter den Feten mit Down Syndrom in der vorliegenden Studie deutlich niedriger ist als in Untersuchungen im ersten Trimenon. Hyett und Mitarbeiter (1995)[57] berichteten über den Zusammenhang von Nackenödem und Herzfehlern. 19 von 20 Septumdefekten in dieser Studie wiesen gleichzeitig eine Nackendicke von 4mm und mehr auf. Unsere Ergebnisse stimmen damit überein. Bei 5 von 7 Fällen mit Nackenödem und Trisomie 21 lag eine kardiale Fehlbildung vor, davon 4x ein kompletter AV-Kanal und 1x ein ASD I. Ob möglicherweise progrediente Nackenödeme eher kardiovaskulärer Genese und rückläufige Ödeme eher lymphatischen Ursprungs sind, wird noch zu untersuchen sein. Wichtig ist, daß im Screening beim betreuenden Gynäkologen bereits in der frühen Schwangerschaft bei Diagnose eines nuchalen Ödems die Bestimmung des fetalen Chromosomensatzes empfohlen wird.

Die häufigste Auffälligkeit bei Down Syndrom war überraschenderweise in unserer Studie der **relativ verkürzte Femur**. 19 von 35 Feten zeigten ein Verhältnis gemessene/erwartete Femurlänge von $\leq 0,9$. Diese Rate von 73% übertrifft sogar die von Benacerraf in der Erstbeschreibung genannte Sensitivität von 68% bzw 44% in einer späteren Studie (1994)[12]. Andere Autoren konnten zwar einen Zusammenhang zwischen Trisomie 21 und verkürzten langen Röhrenknochen bestätigen, fanden aber wesentlich geringere Sensitivitäten oder statistisch nicht signifikante Unterschiede zur Normalpopulation. (Siehe Tabellen 43;44) Snijders berichtet von 28% der Feten, deren Verhältnis von Kopfumfang/Femurlänge über der 97,5. Perzentile lag. Setzt man die 95.Perzentile für BPD/FL als Grenzwert, erhält man auch in unserer Studie eine Rate von 28%. Die relative Femurverkürzung wurde aber während der Ultraschall-Untersuchung nicht miterfaßt, sondern erst bei der retrospektiven Analyse der Daten ausgewertet. Die großen Unterschiede in den Sensitivitäten zwischen den Autoren können auf die verschiedenen Definitionen und Grenzwerte bei den einzelnen Untersuchungen zurückgeführt werden. Mit der von Benacerraf vorgeschlagenen Methode erscheint der verkürzte Femur als sehr sensitives Hinweiszeichen, das in der Kontrollgruppe gesunder Feten nur bei 4% (Benacerraf et al.1994)[12] nachweisbar war. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Trisomie 21 oder anderer Chromosomenanomalien könnte in unserer

Abteilung in Zukunft dieses Zeichen prospektiv erfaßt und mit in die Indikationsstellung zur Bestimmung des Karyotyps einbezogen werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines weiteren Hinweiszeichens sollte der Schwangeren die Chromosomenuntersuchung empfohlen werden.

Tabelle 42: Gemessene zu erwartete Femurlänge (FLm/FLe) bei Feten mit Trisomie 21

	FLm/FLe<0,9		
	Sensitivität	Spezifität	falsch positiv Rate
Benacerraf et al.1987	68%	98%	
Grist et al.1989	50%	93%	
Benacerraf et al.1994	44%		4%
Eigene Daten	73%		

Tabelle 43: Biparietaler Durchmesser zu Femurlänge (BPD/FL) bei Feten mit Trisomie 21 (SD, Standard deviation; KU, Kopfumfang; n. s. U., nicht signifikanter Unterschied zu gesunden Feten)

	BPD/FL			
	Methode	Sensitivität	Spezifität	falsch positiv Rate
Lockwood et al.1987	BPD/FL (1,5 SD)	50%		7%
Ginsberg et al.1990	BPD/FL (1,5 SD)	46%		
Brumfield et al.1989	BPD/FL (1,5 SD)	40%		2,2%
Hill et al.1889	BPD/FL (1,5 SD)	36%	93%	
Nyberg et al.1990	BPD/FL (1,5 SD)	14%		6%
Shah et al.1990	BPD/FL (1,5 SD)	18%		6%
La Follette et al.1989		n. s. U.		
Marquette et al.1990		n. s. U.		
Hadlock et al.1992		n. s. U.		
Snijders, Nicolaides 1996	KU/FL>97,5.Perzentile	28%		
Eigene Daten	BPD/FL>95.Perzentile	28%		

Mit 26% (9/35) kam in unserer Untersuchungsgruppe das Hinweiszeichen der **Pyelectasie** noch häufiger vor als das Nackenödem. Diese Rate liegt im Bereich von 30% bei Snijders und Nicolaides (1994)[128] bzw. von 24% bei Benacerraf und Mitarbeitern (1994). Unter allen Feten mit Chromosomenanomalie und Pyelectasie ist der Anteil der Fälle mit Down Syndrom am größten, was sich mit 9/16 auch in unseren Ergebnissen widerspiegelt. Problematisch ist, daß auch unter den gesunden Feten die Inzidenz der Pyelectasie mit 3% relativ hoch liegt, so daß nach wie vor umstritten ist, ob bei isoliertem Befund eine Karyotypisierung indiziert ist. Es ist jedoch zu bedenken, daß die Sicherheit der Aussage, ob ein Befund isoliert ist, in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers und der Qualität der gerätetechnischen Ausstattung abhängt. In unserer Studie waren alle Fälle von Pyelectasie und Chromosomenstörung mit weiteren Hinweiszeichen oder Fehlbildungen assoziiert. Auf jeden Fall sollte sich bei Diagnose einer

Nierenbeckenerweiterung eine intensive Suche nach weiteren Anomalien anschließen. Bei Vorliegen zusätzlicher Hinweise ist die invasive Diagnostik zu empfehlen.

Der früher nur postnatal als radiologisches Hinweiszeichen genutzte Nachweis einer **hypoplastischen Mittelphalanx des fünften Fingers** kann aufgrund der beginnenden Ossifikation im zweiten Trimenon auch sonographisch eingesetzt werden, sofern es gelingt, die Finger im ausgestreckten Zustand darzustellen. Im Gegensatz zu Benacerraf (Benacerraf et al.1988b)[10] mit positivem Befund bei 4 von 5 Feten konnte bei uns nur bei 5/35 Feten (14%) diese Diagnose gestellt werden. Bei Verdacht auf eine Trisomie 21 ist die Diagnose einer hypoplastischen Mittelphalanx ein spezifischer Marker, der für das Vorliegen eines Down Syndroms spricht.

Beim **echogenen Focus** (auch „White spot“ oder „Golfball“) im Ventrikel des fetalen Herzens ließ sich in unserer Studie mit einer Inzidenz von 14% (5/35) bei Feten mit Down Syndrom eine höhere Rate als in gesunden Kontrollgruppen (4,7%, Bromley et al.1995)[19] nachweisen. Zur Ätiologie der White spots sind verschiedene Meinungen geäußert worden. (Siehe auch S.34) In patho-histologischen Untersuchungen fand man Kalzifizierungen des Papillarmuskels (Roberts, Genest 1992)[110]. Andere Autoren erklären den echogenen Focus mit unreifem, nicht vollständig ausdifferenziertem Gewebe im Bereich der Chordae tendinae und Papillarmuskeln (Levy, Mintz 1988). Eine allgemeine relative Unreife, die häufig bei Chromosomenstörungen vorkommt, könnte ähnlich wie bei Plexus choroideus-Zysten Ursache dafür sein, daß die Inzidenz der White spots höher liegt als bei gesunden Feten. Die Abnahme der Häufigkeit echogener Foci im Verlauf der Schwangerschaft (Achiron et al.1997)[2] sowie die Tatsache, daß viele White spots postnatal nicht mehr nachweisbar sind (Petrikowsky et al.1995)[107], könnten dafür sprechen, daß der echogene Focus als Zeichen relativer Unreife betrachtet werden kann. Eine jüngste Studie (Bettelheim et al.1997)[14] zeigte unter Feten mit echogenem Focus eine gesteigerte Häufigkeit der Trisomie 21. Während die erwartete Inzidenz in dieser Population bei 0,1% lag, fand man eine Rate von 2%. Eine Karyotypisierung ist bei isoliertem echogenem Focus aufgrund der relativ hohen Frequenz bei gesunden Feten nicht indiziert. Es sollte jedoch gezielt nach weiteren Anomalien und Hinweiszeichen gesucht werden.

Hyperechogene Darmschlingen haben neben Infektionen, Wachstumsretardierung, Mekoniumperitonitis und zystischer Fibrose in 20% eine Chromosomenaberration, vor allem Trisomie 21 zur Ursache (Dicke, Crane 1992[35], Scioscia et al.1992[119], Nyberg et al.1993[101], Bromley et al.1994[1819]). Nach Schätzungen von Bromley und Mitarbeitern (1994) liegt bei etwa 12% der Feten mit Down Syndrom dieser Befund vor. Wir diagnostizierten in 2 von 35 Fällen (6%) echogene Darmschlingen. Beide Feten hatten gleichzeitig weitere Anomalien. Benacerraf und Mitarbeiter, die den echogenen Darm in die Liste der Hinweiszeichen aufgenommen hatten, fanden bei 12% der Feten mit Down Syndrom, aber nur bei 1% der gesunden Feten in der Kontrollgruppe diesen Befund.

Mit geringerer Häufigkeit kamen außerdem folgende Hinweiszeichen, die weniger spezifisch für die Trisomie 21 sind, vor: Plexus choroideus-Zyste, Brachycephalie, singuläre Umbilikalarterie.

Tabelle 44: Pränatale Leitsymptome des Down Syndroms. Gegenüberstellung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei Feten mit Down Syndrom (Daten aus Nora & Nora 1978, Roberts & Genest 1992, Benacerraf et al.1994, Snijders & Nicolaides 1996)

Fehlbildung (Fb.)	Daten aus der Literatur	Eigene Daten n=35
Kardiovaskuläre Fb.	40-50 %	49 % (17/35)
Secundinae	?	29 % (10/35)
Schädel / Gesicht	14 %	14 % (5/35)
Zyst. Hygroma colli	1 %	11 % (4/35)
NIHF	20 %	11 % (4/35)
IUGR	20 %	11 % (4/35)
Duodenalstenose	8 %	9 % (3/35)
Hinweiszeichen (Hwz.)		
Rel. verkürzter Femur	44-68 %	73 % (19/35)
Pyelectasie	24 %	26 % (9/35)
Nackenödem	36 %	20 % (7/35)
Hypoplast. Mittelphalanx V.Finger	80 %	14 % (5/35)
Echogener Focus	17 %	14 % (4/35)
ZNS-Hwz.	?	11 % (4/35)
Hyperechogener Darm	16 %	6 % (2/35)

Trisomie 18 und Trisomie 13

Das Spektrum der Fehlbildungen und Hinweiszeichen ist bei Trisomie der Chromosomen 13 und 18 sehr ähnlich. Beide gehen mit multiplen Fehlbildungen einher und haben eine hohe intrauterine und perinatale Mortalität. Aufgrund der zahlreichen Fehlbildungen ist ihre Erkennungsrate gegenüber anderen Chromosomenanomalien hoch. Bei allen in dieser Untersuchung ausgewerteten Fällen lag mindestens eine Fehlbildung vor. Im Durchschnitt wiesen die Feten drei bis vier Fehlbildungen und ein bis zwei Hinweiszeichen auf. Nur in einem Fall fand sich bei Trisomie 18 ein Hygroma colli als isolierter Befund.

Der wichtigste Marker bei beiden Chromosomenstörungen ist der **Herzfehler**. In 90% der Trisomien 13 und 99% der Trisomien 18 liegt nach der Geburt ein solcher vor (Nora, Nora 1978)[95]. Während beim Edwards Syndrom vor allem Ventrikelseptumdefekte und konotrunkale Anomalien, wie DORV beobachtet wurden, zeigten sich beim Patau Syndrom vor allem Atrium- und Ventrikelseptumdefekte und linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktionen. (Siehe Literatur 2.3.3.2) In unserer Studie fand sich bei 5 von 8 Feten mit Trisomie 13 (63%) eine kardiovaskuläre Fehlbildung: 2 Fälle mit Fallot'scher Tetralogie, 2 mit Hypoplastischem-Linksherz-Syndrom und eine Aortenisthmusstenose. In Zusammenhang mit Trisomie 18 wurden bei 13 von 17 Feten (71%) Herzfehler diagnostiziert: 6 Feten mit VSD, 3 mit AVSD vom Inlet-Typ, 3 mit komplettem AV-Kanal und ein Fet mit DORV. Bis auf die Fehlbildungen des linksseitigen Ausflußtrakts bei Trisomie 13 entsprechen diese Ergebnisse denen anderer Untersuchungen. Nur Wladimiroff und Mitarbeiter (1989)[145] beschreiben ebenfalls bei Trisomie 13 Fälle von hypoplastischem linken Ventrikel. Es ist jedoch bei einer so geringen Fallzahl von 8 (eigene) bzw. 7 (Wladimiroff) Feten problematisch allgemeingültige Aussagen abzuleiten. Interessanterweise war bei beiden Aneuploidien kein Fall mit Herzfehler mit einem Nackenödem assoziiert.

Mit 47% (8/17) bzw. 63% (5/8) zählen die **Extremitätenfehlbildungen** in dieser Studie neben den kardiovaskulären Fehlbildungen zu den wichtigsten Hinweisen, die für das Vorliegen einer Trisomie 18 bzw. 13 sprachen. Keine andere Chromosomenstörung weist eine so hohe Rate an Anomalien im Bereich der Hände und Füße auf. Bei einem Feten mit Trisomie 13 war die Hexadaktylie neben verschiedenen minor Anomalien die einzige Fehlbildung. Alle anderen Fälle waren mit weiteren Fehlbildungen assoziiert. Die typische Anomalie bei Trisomie 13 ist die Polydaktylie, die sich bei uns in 3 Fällen (Hexadaktylie) darstellen ließ. Bei zwei Feten lagen Tintenlöscherfüße und bei jeweils einem Feten eine Fehlhaltung und eine Sandalenlücke vor. Bei Trisomie 18 sind überlappende Finger, Radiusaplasie, Tintenlöscherfüße und Klumpfüße die charakteristischen Fehlbildungen (Snijders, Nicolaides 1996)[131]. In unserer Untersuchung lagen Tintenlöscherfüße in einem Fall, Klumpfüße in 2 Fällen, überlappende Finger in einem Fall vor. Außerdem fanden sich Fehlhaltungen der Extremitäten und in 3 Fällen eine Radiusaplasie.

Ebenso typisch sind für beide Syndrome die **Gesichtsfehlbildungen**, vor allem Lippenkieferraumspalten und Hypotelorismus bei Trisomie 13 sowie Mikrognathie bei Trisomie 18 (Nicolaides et al.1993[92], Trout et al.1994[138], Bromley et al.1994[19]). Obwohl Anomalien des Gesichts auch bei zahlreichen genetischen Syndromen und bei Einwirkung teratogener Noxen zu beobachten sind, indiziert die hohe Rate von 32-77% Chromosomenstörungen bei den unterschiedlichen Gesichtsfehlbildungen dennoch stets eine Karyotypisierung und die intensive Suche nach zusätzlichen Fehlbildungen. In allen Studien waren ebenso wie in unserer alle Fälle mit weiteren Anomalien assoziiert. Unsere Untersuchung ergab bei 25% der Feten mit Trisomie 18 (4/17) und bei sogar 88% der Feten mit Trisomie 13 (7/8) eine Gesichtsfehlbildung. Dabei überwogen bei Trisomie 13 die Fehlbildungen im Bereich der Augen und Nase; alle 4 LKG-Spalten fanden sich bei Feten mit Patau Syndrom. Hypotelorismus und auffälliges Profil einschließlich Mikrognathie waren bei den Feten mit Edwards Syndrom beobachtet worden.

Etwa die Hälfte der Feten war von intrauteriner **Wachstumsretardierung** (IUGR) betroffen. Die IUGR bei Chromosomenstörungen unterscheidet sich von der Retardierung aufgrund von Plazentainsuffizienz durch ihre frühere Manifestation sowie durch eine normale utero-plazentare Perfusion. Der Anteil chromosomaler Anomalien als Ursache der Retardierung ist im ersten und zweiten Trimenon am höchsten und nimmt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter ab (Nicolaides et al.1993)[92]. Obwohl sowohl für Trisomie 13 als auch für Trisomie 18 die symmetrische Retardierung typisch ist, fanden wir bei vier Feten mit Trisomie 18 und bei einem Feten mit Trisomie 13 einen asymmetrischen Wachstumsrückstand. Mit einem durchschnittlichen Schwangerschaftsalter von 20-22 Wochen bei Diagnosestellung heben sich diese Feten ab von denen mit minderperforationsbedingter Retardierung.

ZNS-Fehlbildungen, wie Hydrocephalus, Holoprosencephalie, Corpus callosum-Agenesie und Dandy Walker-Malformation wurden im Zusammenhang mit Trisomie 18 und 13 beschrieben (siehe Literaturteil 2.3.1.), und waren auch in unserer Studie in jeweils einem Fall bzw. bei Trisomie 13 ein Hydrocephalus in zwei Fällen diagnostiziert worden. Beim Down Syndrom, bei Triploidie und Turner Syndrom wurde nur bei einem geringen Anteil der Feten eine hydrocephale Entwicklung festgestellt. Bis auf eine Corpus callosum-Agenesie bei Trisomie 21 wurden bei diesen Feten keine schweren Anomalien im Bereich des ZNS gefunden, so daß man ZNS-Fehlbildungen zu den spezifischen Leitsymptomen des Edwards und Patau Syndrom zählen kann.

Abdomenfehlbildungen findet man häufig in Assoziation mit Trisomie 18 (Nicolaides et al.1992c)[90]. In unserer Studie wiesen 41% der Feten mit Trisomie 18 eine Abdomenfehlbildung auf, darunter 6 Feten mit Omphalocele und 1 Fet mit Gastroschisis. Bei keiner anderen Chromosomenstörung lag eine dieser Abdomenfehlbildungen vor. Bei Diagnose einer Omphalocele oder Zwerchfellhernie sollte immer auch an ein Edwards Syndrom gedacht werden. Da die Omphalocele bei unauffälligem Chromosomensatz und Fehlen zusätzlicher Fehlbildungen der operativen Therapie zugänglich ist, sollte eine gezielte Fehlbildungssuche sowie eine Chromosomendiagnostik durchgeführt werden, um die Prognose des Feten abschätzen sowie das weitere geburtshilfliche Management planen zu können. Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien ist doppelt so hoch (57%) bei Feten, bei denen sich nur Darmschlingen im Omphalocelensack befinden im Vergleich zu denen mit zusätzlichen Leberanteilen, Herz oder Gallenblase (24%) (Nicolaides et al.1992c). Ein weiterer Hinweis auf Aneuploidie bei der Diagnose in der Frühschwangerschaft ist eine geringe Größe des Omphalocelensackes im Vergleich zum Abdomenumfang (Van Zalen-Sprock et al.1997)[139].

Seit Einführung der Farb-Doppler-Sonographie ist die Diagnose der **singulären Umbilikalarterie** (SUA) wesentlich früher und sicherer möglich. Während bei Feten mit normalem Chromosomensatz die Inzidenz der SUA bei etwa einem Prozent (0,2-1,6%) liegt, ist sie bei Feten mit Aneuploidie mit 9-11% signifikant

erhöht. (Siehe auch 2.4.3.) Die SUA ist in unserer Untersuchung mit einer Rate von 38% bzw. 35% eines der häufigsten Hinweiszeichen bei Trisomie 13 (3/8) und 18 (6/17). Nyberg und Mitarbeiter (1991)[100] berichten sogar über 10-50% bei Trisomie 13 und 50% bei Trisomie 18. Im Gegensatz dazu wurde nur bei jeweils einem Feten mit Down Syndrom, Triploidie und Turner Syndrom eine SUA diagnostiziert. Daraus kann man schließen, daß das Hinweiszeichen der singulären Umbilikalarterie eher spezifisch für Trisomie 18 und 13 ist. Aufgrund der hohen Rate bei Aneuploidie und anderen Komplikationen ist trotz der relativ großen Häufigkeit bei euploiden Feten mit normalem Schwangerschaftsverlauf die Suche nach weiteren Anomalien unbedingt erforderlich. Da Trisomie 13 und 18 praktisch fast nie isolierte Fehlbildungen aufweisen und SUA bei Aneuploidie bis auf eine Ausnahme in allen berichteten Fällen im Zusammenhang mit major-Fehlbildungen gefunden wurde, wird heute von einigen Autoren eine Karyotypisierung bei SUA ohne zusätzliche Auffälligkeiten abgelehnt (Nyberg, Finberg 1990). Die Tatsache, daß von allen hier untersuchten 118 Feten mit Chromosomenanomalie keiner eine isolierte SUA aufwies, unterstützt diesen Standpunkt. Zu der Frage, ob die Seitenlokalisation der atretischen Arterie Aussagekraft über assoziierte Fehlbildungen und Prognose hat, sind gegensätzliche Studienergebnisse veröffentlicht worden (Nyberg et al. 1991, Abuhamad et al. 1994). Aus den vorliegenden eigenen Ergebnissen wird keine seitenspezifische Assoziation zu bestimmten Fehlbildungen ersichtlich. Vielmehr entsprechen die Anomalien eher den typischen Spektren des jeweiligen Syndroms. Weitere Untersuchungen zur Assoziation bestimmter Fehlbildungen mit der Atresie bzw. Hypoplasie der Arteria umbilicalis einer bestimmten Seite werden erforderlich sein.

Vor allem bei Trisomie 18 sind die **Plexus choroideus-Zysten** wichtige Hinweiszeichen. In unserer Untersuchung hatten 18% (3/17) der Feten mit Edwards Syndrom Plexuszysten. Bis zur 24.SSW. können sie zur normalen Entwicklung der Plexus choroidei im Lateralventrikel des fetalen ZNS gehören und sind bei etwa 1% der gesunden Feten anzutreffen. Bis zur 28.SSW. haben sich diese dann in 90% aufgelöst. Die Assoziation mit weiteren Fehlbildungen, das 100% Bestehen besonders großer Zysten sowie das Persistieren über den normalen Zeitraum hinaus gilt als Hinweis auf eine Chromosomenanomalie. Die Inzidenz der Zysten liegt in großen Studien bei Trisomie 18 zwischen 29% und 66% (Benacerraf et al. 1990[11], Nyberg et al. 1993[101], Snijders et al. 1994[128]). Bei Vorliegen einer zusätzlichen Fehlbildung ist das altersspezifische Risiko 20-fach erhöht, bei zwei oder mehr Anomalien steigt das Risiko fast auf das 1000-fache an (Snijders, Nicolaides 1996)[131], so daß eine Karyotypisierung unabhängig vom mütterlichen Alter zu empfehlen ist. Bis auf wenige Fälle in der Literatur waren die Plexuszysten bei Edwards Syndrom jedoch immer mit weiteren Fehlbildungen assoziiert, so daß die Indikation zur invasiven Diagnostik bei isolierten Zysten kontrovers diskutiert wurde. Auch in der vorliegenden Studie fanden sich bei allen Feten mit Trisomie 18 neben den PCZ weitere Auffälligkeiten. Nach einer Analyse zahlreicher Studien der letzten 10 Jahre kommt man zu der Ansicht, daß bei sicherem Ausschluß zusätzlicher Anomalien durch einen erfahrenen Sonographen mit guter geräte technischer Ausstattung keine Karyotypisierung erforderlich ist. Aufgrund der hohen Prävalenz der PCZ unter Feten mit Trisomie 18 ist jedoch in jedem Fall eine gründliche sonographische Diagnostik an einem Zentrum indiziert, um weitere Hinweise auszuschließen.

Wie auch bei der Trisomie 21 ist der **relativ verkürzte Femur** das häufigste Hinweiszeichen. Bei 54% der Trisomien 18 und 75% der Trisomien 13 lag die gemessene/erwartete Femurlänge bei oder unter einem Wert von 0,9. (Siehe auch Diskussion Trisomie 21) Bemerkenswert war außerdem, daß 38% der Feten mit Trisomie 13 (n=3) einen **echogenen Focus** im Herzen aufwiesen. Dieses Ergebnis geht mit einer patho-histologischen Untersuchung von Roberts und Genest (1992)[110] konform, die eine signifikante Korrelation zwischen Trisomie 13 und Papillarmuskelkalzifikation festgestellt hatten. (Siehe auch Diskussion Trisomie 21)

Außerdem fanden sich bei 20-25% der Feten ZNS-Hinweiszeichen, wie Brachycephalie und Dilatation der Lateralventrikel oder der Cisterna magna. Laing F.C. und Mitarbeiter (1994)[72] wiesen jedoch in einer Studie mit 93 gesunden Feten darauf hin, daß durch falsche Einstellung der Meßebe ne in 38% bzw. 43% der Fälle eine „Pseudo-Mega-Cisterna Magna“ bzw. „Pseudo-Dandy-Walker-Variante“ diagnostiziert werden konnte. Weitere prospektive Studien und eine präzise Definition der Meßebe ne werden klären müssen, ob die Größe der Cisterna magna als Marker für fetale Chromosomenanomalien geeignet ist.

Zu allen genannten Prozentangaben der einzelnen Anomalien, insbesondere bei Trisomie 13, ist kritisch zu bemerken, daß aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in unserer Untersuchung aus den konkreten Zahlenwerten keine allgemeine Bedeutung abgeleitet werden kann. Vielmehr sind diese als Hinweis auf eine vorhandene Tendenz zu verstehen.

Tabelle 45: Leitsymptome des Edwards Syndrom und Patau Syndrom. Gegenüberstellung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei Feten mit Trisomie 18 und 13 (Daten aus: Nora & Nora 1978, Roberts & Genest 1992, Nyberg et al.1991, Benacerraf et al 1994, Snijders & Nicolaides 1996)

Fehlbildung (Fb.)	Trisomie 18		Trisomie 13	
	Literatur	Eigene Daten n=17	Literatur	Eigene Daten n=8
Kardiovaskuläre Fb.	99 %	71 %	90 %	63 %
Extremitäten-Fb.	72 %	47 %	52 %	63 %
Schädel / Gesicht	?	25 %	?	88 %
IUGR	74 %	47 %	61%	50 %
ZNS-Fb.	20 %	24 %	54 %	38 %
Abdomen-Fb.	31 %	41 %	17 %	0
Nieren-Fb.	12 %	12 %	24 %	25 %
Hinweiszeichen				
SUA	50 %	35 %	10-50 %	38 %
Plexus chor.-Zysten	47 %	18 %	2 %	0
Rel. verkürzter Femur	62 %	54 %	?	75 %
Echogener Focus	?	12 %	39 %	38 %

Monosomie X

Die sonographische Verdachtsdiagnose der Monosomie X ist aufgrund ihres relativ eng begrenzten Spektrums an typischen Anomalien oftmals relativ einfach zu stellen. In unserer Studie wiesen alle 16 Feten mit Turner Syndrom bei der sonographischen Untersuchung mindestens eine Fehlbildung oder Anomalie auf.

Die charakteristische und häufigste Fehlbildung ist das **zystische Hygroma colli**. Dieses lag bis auf einen Fall bei allen Feten mit Monosomie X vor (94%). Der verbleibende Fetus hatte in der 11.SSW. ein dorsonuchales Ödem, jedoch ohne zystische Strukturen. Trotz der großen Häufigkeit bei Feten mit Turner Syndrom ist das Hygroma colli nicht spezifisch für diese Chromosomenstörung. Auch bei autosomalen Trisomien, Noonan Syndrom (Pterygium Syndrom) und bei normalem Karyotyp kann man Nackenhygrome finden. Der Anteil der Feten mit unauffälligem Chromosomensatz nimmt jedoch in der zweiten Schwangerschaftshälfte ab. Während im ersten Trimenon noch 40% der Feten mit Hygroma colli chromosomal unauffällig sind, findet man im zweiten Trimenon nur noch bei 25% der Feten ein normales Karyogramm (Johnson et al.1993). Die frühzeitig beginnende Entwicklung des Hygroms und die gute sonographische Darstellbarkeit der zystischen Strukturen führt dazu, daß der Verdacht auf eine Chromosomenstörung oftmals bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte geäußert wird. In unserer Studie wurde bei allen Feten mit Turner Syndrom bis zur 20.SSW. die Diagnose gestellt. Machin (1997)[78] fand heraus, daß sich unter den Feten mit Hygroma colli die Verteilung der einzelnen Chromosomenanomalien mit wachsendem Schwangerschaftsalter verändert. Trotz großer Differenzen der Fallzahlen zwischen der vorliegenden und der Studie von Machin läßt sich die gleiche Tendenz in der Verteilung belegen. Während im ersten Trimenon noch mehr als zwei Drittel der Fälle von Chromosomenanomalie und zystischem Hygrom autosomale Trisomien sind, sinkt deren Anteil im zweiten Trimenon auf ein Drittel zurück. Der Anteil der Monosomie X steigt hingegen von einem Drittel im

ersten auf mehr als zwei Drittel im zweiten Trimenon. (Tab.47)

Tabelle 46: Verteilung der Chromosomenstörungen bei zystischem Hygroma colli im I. und II.Trimenon, Vergleich Machin (1991) mit eigenen Daten (118 Feten mit Chromosomenaberrationen)

Aneuploidie	I.Trimenon %(N)		II.Trimenon %(N)	
	Literatur	Eigene	Literatur	Eigene
Monosomie X	29% (41)	33% (3)	68% (241)	86% (12)
Trisomie 21	21% (30)	44% (4)	18% (64)	0
Trisomie 18	32% (46)	22% (2)	6% (20)	7% (1)
Trisomie 13	7% (10)	0	4% (13)	0
Sonstige	11% (16)	0	5% (19)	7% (1)
Gesamt	100% (143)	100% (9)	100% (357)	100% (14)

Eine mögliche Erklärung für diese Entwicklung ist zum einen die höhere Mortalität der Feten mit autosomalen Trisomien im ersten Trimenon, so daß ein größerer Anteil an Turner Syndromen zurückbleibt. Eine andere Ursache könnten die unterschiedlichen Entstehungsmechanismen sein. Während bei Feten mit Monosomie X ein mangelhafter oder verspäteter Anschluß des lymphatischen Systems an venöse Gefäße als Ursache bekannt ist, vermutet man bei Trisomien eher kardiovaskuläre Fehlbildungen als Auslöser. Deshalb ist beim Turner Syndrom der Beginn der Ausbildung von Flüssigkeitsansammlungen möglicherweise später getriggert als bei anderen Chromosomenanomalien (Johnson et al.1993)[61].

Die Stauung im lymphatischen System sowie hohe Proteinkonzentrationen in der Hygromflüssigkeit scheinen zudem auch eine **generalisierte hydropische Entwicklung** bei Feten mit Turner Syndrom zu begünstigen. Zwei Drittel aller Feten mit Turner Syndrom (10/16) zeigten gleichzeitig Flüssigkeitsansammlungen in mindestens 2 Kompartimenten. In 9 von 10 Fällen lagen Hydrops fetalis und zystisches Hygrom gleichzeitig vor. Bei einem Drittel der Feten fand sich außerdem eine hydropische Veränderung der Plazenta. Der Hydrops fetalis ist die zweithäufigste Anomalie bei Monosomie X. Damit sind das zystische Hygroma colli in Verbindung mit einem nichtimmunologischen Hydrops fetalis die beiden Leitsymptome des Turner Syndroms.

Erwachsene Frauen mit Turner Syndrom zeigen einen deutlichen Minderwuchs. Bereits pränatal findet man bei 38% der Feten eine **intrauterine Wachstumsretardierung**. Bei 25-58% der Feten mit Turner Syndrom liegen nach Angaben der Literatur (Siehe 2.3.3.2.) **kardiovaskuläre Fehlbildungen** vor. In unserer Studie fand sich bei 19% der Feten (3/16) eine kardiale Anomalie. In allen drei Fällen wurde eine Aortenisthmusstenose diagnostiziert, davon einmal in Zusammenhang mit einem kompletten AV-Kanal. Diese Ergebnisse bestätigen Beobachtungen von Allan und Mitarbeitern (1991)[4] über die Assoziation des Turner Syndroms mit Obstruktionen des linksventrikulären Ausflußtraktes, wie Aortenisthmusstenose, Aortenbogenhypoplasie und hypoplastisches Linksherz-Syndrom. Die im Vergleich zur Literatur relativ niedrige Rate an Herzfehlern erklärt sich durch den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei 12 von 16 Feten fand die sonographische Untersuchung zwischen der 11. und 18.SSW. statt. Zu diesem frühen Zeitpunkt ist das Herz noch nicht optimal beurteilbar und insbesondere stenotische Entwicklungen noch nicht zu diagnostizieren. Die in der Literatur genannten Raten stammen jedoch aus Studien, deren Untersuchungen zum größten Teil nach der 18.SSW. beginnen (Copel et al.1988[31], Allan et al.1991[4]).

Sowohl bei Erwachsenen mit Turner Syndrom als auch pränatal wurden immer wieder **Fehlbildungen der Nieren** beschrieben. Auch in unserer Studie bestätigte sich bei zwei Feten (13%) die Diagnose einer Hufeisenniere bzw. einer Nierenagenesie.

Lediglich ein Hinweiszeichen wurde in Zusammenhang mit fetaler Monosomie X gesehen. Bei allen 16 Feten mit Turner Syndrom lag eine **relativ verkürzte Femurlänge** vor (FI gemessen / FI erwartet $\leq 0,9$). Über eine so hohe Rate wurde, bis auf 2/2 Feten mit Turner Syndrom in der Studie von Benacerraf (1994)[12], noch nicht berichtet. Snijders und Nicolaides (1996)[131] fanden bei 59% von 65 Feten eine

verkürzte Femurlänge, hatten aber nicht die von Benacerraf vorgeschlagene Berechnungsformel benutzt, die in unserer Studie verwendet wurde. Daher ist der direkte Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Die Tendenz zeigt jedoch, daß die relativ verkürzte Femurlänge ein sehr häufiges, wenn auch nicht spezifisches Hinweiszeichen für Monosomie X ist, das in einer normalen Kontrollgruppe nur bei 4% der Feten gefunden wurde (Benacerraf et al.1994).

Das Spektrum der Fehlbildungen beim Turner Syndrom ist sehr begrenzt. Allein anhand der Befunde Hygroma colli oder Hydrops fetalis sind bereits alle betroffenen Feten unserer Studie erfaßt. Der Verdacht auf eine Monosomie X wird zusätzlich unterstrichen bei Diagnose einer Wachstumsretardierung, eines Herzfehlers, speziell einer linksventrikulären Obstruktion, bzw. bei verkürzter Femurlänge.

Tabelle 47: Leitsymptome des Turner Syndroms. Gegenüberstellung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei Monosomie X (Daten aus: Nora & Nora 1978, Benacerraf et al 1994, Snijders & Nicolaides 1996)

Fehlbildung (Fb.)	Literatur	Eigene Daten (n=16)
Zyst. Hygroma colli	88 %	94 %
NIHF	80 %	63 %
Secundinae	?	44 %
IUGR	55 %	38 %
Kardiovask. Fb.	40 %	19 %
Nieren-Fb.	6 %	13 %
Hinweiszeichen		
Rel. verkürzter Femur	59-100 %	100 %

Triploidie

Ein triploider Chromosomensatz findet sich bei etwa 1-2% aller klinisch nachweisbaren Schwangerschaften (Schröcksnadel et al.1982)[118]. Feten mit einer vollständigen Triploidie überleben jedoch selten bis zur 24.SSW. Noch wesentlich seltener ist eine Triploidie unter den Lebendgeborenen (Küster et al.1988)[70]. Deshalb existieren über das Erscheinungsbild der Triploidie bisher vor allem einzelne Kasuistiken. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist es daher problematisch, Aussagen zur Inzidenz verschiedener Anomalien zu treffen.

In unserer Studie fanden wir 11 Feten mit einer Triploidie, davon 5 Feten mit dem Chromosomensatz 69,XXX und 6 Feten mit 69,XXY. Wie in der Literatur berichtet (Siehe auch 2.3.6.), war auch in unserer Studie die **intrauterine Wachstumsretardierung** die häufigste Auffälligkeit. Bei 82% (9/11) der Feten lag eine Retardierung vor. Dabei überwog die asymmetrische gegenüber der symmetrischen Form (7 vs. 2). Die Diagnosen wurden, bis auf zwei Fälle, im zweiten Trimenon (16.-25.SSW.) gestellt, was für eine typische frühe Retardierung spricht. Bei einem Feten war die Mangelentwicklung die einzige Anomalie. Snijders und Nicolaides (1996)[131] fanden bei 50 Fällen mit Triploidie in 100% für das Schwangerschaftsalter zu kleine Feten. Die von Niemann-Seyde (1993)[94] aufgestellte Beobachtung, daß die Retardierung vor allem bei Feten mit mütterlichem Ursprung des zusätzlichen haploiden Chromosomensatzes zu finden ist, läßt sich mit unseren Ergebnissen nicht überprüfen, da die Herkunft des zusätzlichen Chromosomenmaterials bei den Feten unserer Studie nicht bekannt ist.

Eine weitere für die Triploidie charakteristische Anomalie ist das **Oligohydramnion**. Bei 6 von 11 Feten mit Triploidie lag ein Anhydramnion oder Oligohydramnion vor. Bei 2 Feten mit 69,XXY fand sich eine typische **vakuolige Degeneration der Plazenta**. Damit sind die Anomalien der Secundinae mit 73% (8/11) die zweithäufigste Auffälligkeit der Triploidie.

In unserer Untersuchung wurde in 36% der Feten mit Triploidie (4/11) ein Herzfehler gefunden, davon zwei konotrunkale Anomalien (TOF, TAC) und zwei Endocardkissendefekte (CAVSD, VSD).

Kardiovaskuläre Fehlbildungen lagen in der Studie von Snijders und Nicolaides (1996)[131] in 16% der Fälle vor. In der Summe der Kasuistiken wurde sogar bei 46% der Feten eine kardiovaskuläre Anomalie beobachtet (Küster et al.1988)[70]. Dabei fiel ein Vorherrschen von Atrium- und Ventrikelseptumdefekten auf (Kaffe S et al.1989)[65]. In den Fallberichten von Holzgreve und Mitarbeitern (1986)[54] und Niemann-Seyde (1993)[94] waren VSD und ASD ebenfalls als Herzfehler genannt. Damit zeigen sich auch bei Triploidie die für Chromosomenstörungen typischen kardialen Fehlbildungen, wie sie von Allan und Mitarbeitern (1991) beschrieben wurden. (Siehe auch 2.3.3.2.)

Während Snijders bei 76% der Feten mit Triploidie **Extremitätenanomalien**, wie Klumpfuß, Syndaktylie oder Fehlhaltungen zeigten, wurden diese bei uns nur bei 2 Feten (18%) diagnostiziert. Davon ein Fet mit Klumpfuß und Fehlstellung der Hand sowie ein Fet, der im Ultraschall eine Sandalenlücke aufwies.

Weiterhin wurden verschiedene Fehlbildungen und Hinweiszeichen diagnostiziert, die in der Literatur (Küster et al.1988, Niemann-Seyde 1993) erwähnt wurden, wie Hydrocephalus, partielle Wurmagenesie, Nierenfehlbildungen, dilatierte Lateralventrikel, Brachycephalie, SUA und Pyelectasie. An Hinweiszeichen, die noch nicht in Zusammenhang mit Triploidie beschrieben wurden, fanden wir hyperechogene Darmschlingen (1/11), White spots (2/11) sowie bei 80% der Feten (8/11) relativ verkürzte Femurlängen.

Die Triploidie kann mit einer Vielzahl von Fehlbildungen einhergehen. Die beobachteten Anomalien sind eher unspezifisch und werden auch bei anderen Chromosomenstörungen gefunden. Zum Spektrum, das am ehesten zum Verdacht einer Triploidie führen kann, gehören folgende Leitsymptome: Intrauterine Mangelentwicklung mit Betonung des Thorax und der Extremitäten in Assoziation mit Oligohydramnion, kraniofaziale Dysmorphiezeichen, Extremitätenfehlbildungen und Veränderungen der Plazenta. Der Verdacht auf Vorliegen einer Triploidie kann verstärkt werden bei Diagnose von Fehlbildungen, die alle Organsysteme, vor allem Gesicht, Extremitäten, ZNS, Herz und Nieren betreffen können sowie bei verkürzter Femurlänge. Ebenso wie bei der Trisomie 13 sind die Prozentangaben für die Häufigkeit einzelner Anomalien aufgrund der geringen Fallzahlen kritisch zu bewerten.

Tabelle 48: Gegenüberstellung der Häufigkeit von Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei Feten mit Triploidie (Daten aus: Snijders & Nicolaides 1996)

Fehlbildung (Fb.)	Literatur	Eigene Daten (n=11)
(A)IUGR	100 %	82 %
Secundinae	?	73 %
Kardiovask. Fb.	16 %	36 %
Extremitäten-Fb.	76 %	18 %
Schädel / Gesicht	46 %	18 %
Nieren-Fb.	6 %	18 %
ZNS-Fb.	6 %	18 %
Hinweiszeichen (Hwz.)		
Rel. verkürzter Femur	(60 %)	80 %
ZNS-Hwz.	28 %	27 %
Pyelectasie	4 %	18 %

Mosaik, Strukturaberrationen und sonstige Chromosomenanomalien

Diese Chromosomenanomalien machten mit einem Viertel aller hier untersuchten Fälle einen beträchtlichen Anteil aus. Die assoziierten Fehlbildungen und Hinweiszeichen umfassen alle auch bei Trisomien, Triploidie und Monosomie X genannten Anomalien. Ein spezifisches Spektrum lässt sich nicht darstellen, was aufgrund der sehr verschiedenen zugrundeliegenden chromosomalen Defekte verständlich ist. Ebenso wenig lassen sich verallgemeinernde Aussagen über das mütterliche Alter oder den Zeitpunkt der Diagnose machen. Die Hälfte der Feten, die weder Fehlbildungen noch Hinweiszeichen aufwiesen, kommt aus dieser Gruppe. Andererseits wurden bei einigen Feten bis zu 7 Fehlbildungen (Trisomie 9) gefunden. Die Ausprägung des Phänotyps ist somit sehr unterschiedlich. Der Ultraschalluntersucher kann versuchen, in jedem einzelnen Fall die Prognose dieser Feten auf der Basis der sonographischen Auffälligkeiten abzuschätzen. Die Beratung von Eltern mit Feten, die eine dieser Chromosomenstörungen aufweisen, ist jedoch schwierig und sollte gemeinsam mit erfahrenen Genetikern anhand publizierter Fallbeschreibungen erfolgen.

ZUSAMMENFASSUNG

Eines der Ziele der pränatalen Diagnostik ist die rechtzeitige Entdeckung von fetalen Erkrankungen und Fehlbildungen. Bei 11-20% der sonographisch diagnostizierten Fehlbildungen liegen chromosomale Aberrationen zugrunde (Holzgreve et al.1990[55], Gagnon et al.1992[40]). Klinisch relevant sind vor allem die Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie sowie in einigen wenigen Fällen Mosaik und Struktur-aberrationen.

Einzelne Chromosomenstörungen gehen in der Fetalzeit mit relativ spezifischen Spektren an Fehlbildungen und Hinweiszeichen einher. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von ausgewerteten Fällen fetaler Chromosomenanomalien diese jeweiligen Spektren genauer darzustellen. Für die einzelnen Fehlbildungen und Hinweiszeichen sollten die häufigsten zugrundeliegenden Chromosomenstörungen herausgefunden werden.

Dazu wurden retrospektiv die Ultraschallbefunde von 118 Feten mit Chromosomen-aberrationen analysiert, die in einem Zeitraum von 3,5 Jahren (1994-1997) an der Abteilung „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Universitätsfrauenklinik der Charité diagnostiziert wurden.

Der Zeitpunkt der Entdeckung lag zwischen der 11.-38. Schwangerschaftswoche (Median 20.SSW). Vor der 24.SSW. wurden 80% (94/118) der Fälle erkannt. Bei 60% (71/118) der Schwangeren war ein auffälliger Ultraschallbefund der Grund zur Überweisung. Das mütterliche Alter lag zwischen 18 und 46 Jahren, wobei 75% der Schwangeren (88/118) jünger als 35 Jahre waren.

Unter den 118 ausgewerteten Fällen fetaler Chromosomenanomalien fanden sich Feten mit Trisomie 21 (n=35), Trisomie 18 (n=17), Trisomie 13 (n=8), Triploidie (n=11), Monosomie X (n=16), Strukturdefekten (n=13), Chromosomenmosaiken (n=9), Triplo-X-Syndrom (n=3), Klinefelter Syndrom (n=3) und jeweils ein Fet mit Trisomie 9, Trisomie 16 und Trisomie 22.

Es wurde die Häufigkeit der einzelnen Chromosomenanomalien bei den Fehlbildungen und Hinweiszeichen untersucht. Neben Fehlbildungen im Bereich des ZNS, des Schädels/Gesichts, des Herzens, des Abdomens, der Nieren und der Extremitäten wurden auch zystische Hygromata colli, intrauterine Wachstumsretardierung und Anomalien des Fruchtwassers und der Plazenta analysiert. Als Hinweiszeichen wurden Anomalien des ZNS (dilatierter Cisterna magna, dilatierter Lateralventrikel, Plexus choroideus-Zysten, Brachycephalie), Nackenödem, Pyelectasie, echogener Darm, singuläre Umbilikalarterie, echogener Darm, relativ verkürztes Femur, hypoplastische Mittelfalanx des fünften Fingers und echogener Focus im Herzen untersucht.

Bei Feten mit Trisomie 21 fand sich in 60% der Fälle (23/35) mindestens eine Fehlbildung. Bei immerhin 11% lagen sonographisch weder Fehlbildungen noch Hinweiszeichen vor. Die häufigste Anomalie beim Down Syndrom war mit 49% (17/35) der Herzfehler, davon als vorherrschende kardiale Fehlbildung der AV-Kanal. Als nächsthäufige Auffälligkeit (29%) fanden sich Vermehrungen, aber auch Verminderungen des Fruchtwassers. Anomalien im Bereich des Gesichts (14%, auffälliges Profil, Makroglossie), zystisches Hygroma colli (11%), nichtimmunologischer Hydrops fetalis (11%) und Duodenalstenose (9%) kamen bei einem wesentlich geringeren Anteil der Feten vor. Häufige Hinweiszeichen waren der relativ verkürzte Femur (73%), die Pyelectasie (26%) und das Nackenödem (20%). Das Down-Syndrom-spezifische Hinweiszeichen der hypoplastischen Mittelfalanx des fünften Fingers konnte nur bei 14% der Feten nachgewiesen werden.

Feten mit Trisomie 18 und 13 weisen ähnliche Spektren zahlreicher Fehlbildungen und Hinweiszeichen auf. Bei allen untersuchten Fällen lag mindestens eine, meist aber mehrere Fehlbildungen vor. Die häufigsten Anomalien fanden sich im Bereich des Herzens und der großen Gefäße (71% bzw. 63%). Dabei zeigten sich bei der Trisomie 18 die Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte sowie der AV-Kanal, bei der Trisomie 13 die linksventrikulären Obstruktionen und die Fallot Tetralogie als typische Fehlbildungen. Andere häufige Anomalien waren die Fehlbildungen des Gesichts (25% bzw. 88%), der Extremitäten (47% bzw. 63%) und des ZNS (24% bzw.38%). Während sich unter den Chromosomenstörungen bei Feten mit Trisomie 18 Abdomenfehlbildungen (insbesondere die Omphalocele) und Plexus choroideus-Zysten als spezifisch herausstellten, zeigte sich bei Feten mit Trisomie 13 die höchste Rate an fazialen Fehlbildungen und echogenen Foci im Herzen. Weiterhin wurden häufig intrauterine Wachstumsretardierung, Nierenanomalien, singuläre Umbilikalarterie und eine relativ verkürzte Femurlänge gefunden.

Bei der Monosomie X zeigte sich ein eng begrenztes Spektrum an typischen Anomalien. Durch deren frühe Ausbildung und gute Darstellbarkeit konnte die Diagnose bei allen Feten mit Turner Syndrom bis zur 20.SSW. gestellt werden. Die charakteristische, aber nicht spezifische Fehlbildung ist das zystische Hygroma colli, das sich bei 94% der Feten nachweisen ließ. Zwei Drittel der Fälle waren gleichzeitig mit einem generalisierten nichtimmunologischen Hydrops assoziiert. Weitere häufige Befunde waren intrauterine Wachstumsretardierung (38%), Anomalien der Secundinae (44%), kardiovaskuläre Fehlbildungen in Form linksseitiger Ausflußtraktobstruktionen (19%) und orthotope Nierenanomalien (13%). Als einziges Hinweiszeichen fand sich bei allen Feten mit Monosomie X der relativ verkürzter Femur.

Aufgrund der hohen frühen intrauterinen Sterblichkeit von Feten mit triploidem Chromo-somensatz liegen nur wenige Untersuchungen zum Bild der fetalen Triploidie vor. Bei den hier ausgewerteten 11 Fällen zeigte sich die frühe und zumeist asymmetrische Form der Wachstumsretardierung als typisches Merkmal bei 82% der Feten. Eine weitere charakteristische Auffälligkeit war das Oligo- bzw. Anhydramnion (6/11). Die typische vakuolige Degeneration der Plazenta fand sich bei 2 Feten mit Triploidie. Häufig lagen außerdem kardiovaskuläre Anomalien (36%), wie konotrunkale Fehlbildungen und Endocardkissendefekte, ZNS-Fehlbildungen, Schädel-/Gesichtsfehlbildungen, Nieren- und Extremitätenfehlbildungen vor. Ebenso wie bei den Fehlbildungen weisen Feten mit Triploidie ein breites Spektrum an Hinweiszeichen auf. So wurden dilatierte Lateralventrikel, Brachycephalie, Pyelectasie, echogene Foci im Herzen, singuläre Umbilikalarterie und echogene Darmschlingen gefunden. Das häufigste Hinweiszeichen war auch hier die relativ verkürzte Femurlänge (80%).

Für die Gruppen der Mosaik, Strukturaberrationen und sonstigen Chromosomenanomalien lassen sich aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden Defekte keine spezifischen Spektren an sonographischen Auffälligkeiten darstellen. Fast alle Fehlbildungen und Hinweiszeichen wurden auch in diesen Gruppen beobachtet. Die sonographische Beurteilung reichte bei den verschiedenen Feten von unauffällig bis hin zu sieben Fehlbildungen.

Die einzelnen Chromosomenanomalien zeigen jeweils typische Spektren an Fehlbildungen und Hinweiszeichen. Aufgrund der Tatsache, daß die Ursache fetaler Fehlbildungen häufig Chromosomenanomalien sind, sollte die sonographische Diagnose einer Fehlbildung unabhängig vom mütterlichen Alter oder der Schwangerschaftswoche eine Bestimmung des fetalen Chromosomensatzes nach sich ziehen. Anhand der vorliegenden Studie konnte jedoch auch nachgewiesen werden, daß die beschriebenen Hinweiszeichen Marker chromosomaler Anomalien sind, die zur Erhöhung der Sensitivität des Ultraschalls bei der Entdeckung von Chromosomenstörungen beitragen. Damit bestätigt sich die bisher angewandte Vorgehensweise der invasiven Diagnostik bei Vorliegen von mindestens zwei Hinweiszeichen, wobei zukünftig auch Anomalien wie der echogene Focus im Ventrikel des fetalen Herzens, ZNS-Hinweiszeichen, singuläre Umbilikalarterie und die verkürzte Femurlänge einbezogen werden sollen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Achiron R, Barkai G, Katznelson BM, Mashiach S: Fetal Lateral Ventricle Choroid Plexus Cysts: The Dilemma of Amniocentesis. *Obstet Gynecol* 78:815-818 (1991).
- 2 Achiron R, Lipitz S, Gabbay U, Yagel S: Prenatal Ultrasonographic Diagnosis of Fetal Heart Echogenic Foci: No Correlation With Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 945-8.
- 3 Adams M, Erickson J, Layde P, Oakley G: Down Syndrome: Recent trends in the United States. *JAMA* 246 (1981) 758-760.
- 4 Allan LD, Sharland GK, Chita KS, Lockhart S, Maxwell DJ: Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1 (1991), 8-11.
- 5 Barkin SZ, Pretorius DH, Beckett MK: Severe polyhydramnios: Incidence of anomalies. *AJR* 1987; 148:155-159.
- 6 Bartels I, Caesar J: Triple-Diagnostik - Bedeutung von Serummarkern bei der pränatalen Risikobestimmung für ein Kind mit Down-Syndrom. In: *Jahrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1992/93, Biermann Verlag FRG, S.155-162.
- 7 Benacerraf B: Antenatal sonographic diagnosis of congenital clubfoot: a possible indication for amniocentesis. *J Clin Ultrasound* 1986;14: 703-6.
- 8 Benacerraf B, Gelman R, Frigoletto FD Jr: Sonographic identification of second trimester fetuses with Down Syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1987,317, 1371-6
- 9 Benacerraf B, Miller W, Frigoletto F: Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: Accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol* 1988a; 158:404-9.
- 10 Benacerraf B, Osathanondh R, Frigoletto F: Sonographic demonstration of hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: A finding associated with Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 (b); 159:181-3.
- 11 Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto F: Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis ?. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1001-6.
- 12 Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B: Identification of Second-Trimester Fetuses with Autosomal Trisomy by Use of a Sonographic Scoring Index. *Radiology* 1994; 193:135-40.
- 13 Berry SM, Gosden CM, Snijders RJM, et al.: Fetal holoprosencephaly: Associated Malformations and Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther* 1990, 5:92-99.
- 14 Bettelheim D, Deutinger J, Bernaschek G: Are echogenic foci („golfballs“) in the fetal heart a sonographic sign for chromosomal abnormalities ?. Abstract book of 7th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Washington 1997
- 15 Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt D: Associated Malformations and Chromosomal Defects in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:52-59
- 16 Borrel A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A: Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenatal Diagnosis* 17 (1997), 23-29.
- 17 Brady K, Polzin W, Kopelman J, Read JA: Risk of Chromosomal Abnormalities in Patients with Idiopathic Polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1992; 79:234-8.
- 18 Bromley B et al.: Is hyperechogenic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol* 1994; 83:647-51.
- 19 Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf B: Echogenic Intracardiac Focus: A Sonographic Sign for Fetal Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 998-1001.
- 20 Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR: Choroid plexus cysts: not associated with Down Syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8 (1996) 232-235

- 21 Brumfield C, Hauth J, Cloud G, Davis R, Henson BV: Sonographic measurements and ratios in fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989, 73, 644-6.
- 22 Burn J, Corney G: Congenital heart disease. *Pediatric cardiology*, Anderson, Macartney, Shinebourne, Tynan, London: Churchill Livingstone, 1987, 15-42.
- 23 Buyse ML: *Birth Defects Encyclopedia*. Boston, Blackwell, 1990.
- 24 Byrne J, Blane WA: Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:340-342.
- 25 Carter PE, Pearn JH, Bell J, et al.: Survival in Trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 1986;27: 59-61.
- 26 Casper FW, Merz E, Seufert R, Hoffmann G: Sonographische Diagnostik der fetalen Triploidie. *Ultraschall in Med* 11 (1990): 311-313
- 27 Chan L, Hixson J, Laifer S, Marchese S, Martin J, Hill L: A Sonographic and Karyotypic Study of Second-Trimester Fetal Choroid Plexus Cysts. *Obstet Gynecol* 73:703, 1989.
- 28 Chaoui R, Kalache K, Heling KS, Tennstedt C, Körner H, Taddei F, Göldner B, Bollmann R: Einsatzmöglichkeiten der fetalen Echokardiographie. *Jahrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1995/96, Biermann Verlag FRG, 51-71
- 29 Chervenak FA, Berkowitz RL, Tortora M, et al.: Diagnosis of ventriculomegaly before fetal viability. *Obstet Gynecol* 64: 652 (1984).
- 30 Chitkara U, Cogswell C, Norton K, Wilkins I, Mehalek K, Berkowitz R: Choroid Plexus Cysts in the Fetus: A Benign Anatomic Variant or Pathologic Entity? Report of 41 Cases and Review of the Literature. *Obstet Gynecol* 72:185; 1988
- 31 Copel JA, Cullen M, Green J, Mahoney M, Hobbins J, Kleinman C: The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: An indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:409-13.
- 32 Crawford DC, Chita SK, Allan LD: Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. *Am J Obstet Gynecol* 159: 352-356, 1988.
- 33 Crombach G, Schmelzer S, Schlensker S, Schlensker KH: Transabdominale Plazentabiopsie- ein Verfahren zur raschen Karyotypisierung im II. und III. Trimenon. *Jahrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1992/93, Biermann Verlag FRG, 125-132.
- 34 Cullen M, Green J, Scioscia A, Gabrielli S, Sanchez-Ramos L, Hobbins J: Ultrasonography in the Detection of Aneuploidy in the First Trimester. *J Ultrasound Med* 14:559-563, 1995.
- 35 Dicke JM, Crane JP: Sonographically detected hyperechogenic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. *Obstet Gynecol* 1992; 80:778-82.
- 36 Dildy GA, Judd VE, Clark SL: Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1008-12.
- 37 Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee AC: Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington-Infant-Study 1981-1989. *Futura*, Mount Kisco 1993.
- 38 Ferguson-Smith MA, Yates JRW: Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: Report of a collaborative European study on 52965 amniocenteses. *Prenat Diagn* 1984;4:5-4.
- 39 Fitzsimmons J, Wilson D, Pascole-Mason J, Shaw C, Cyr D, Mack L: Choroid Plexus Cysts in Fetuses with Trisomy 18. *Obstet Gynecol* 73:257, 1989.

- 40 Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A, Bureau M, Fontaine JY, Hyot C: Nature and Frequency of Chromosomal Abnormalities in Pregnancies with abnormal Ultrasound Findings: An Analysis of 17 cases with Review of the Literature. *Prenatal Diagnosis*, 12, 9-18 (1992)
- 41 Gembruch U, Bald R, Redel DA, Hansmann M: Bedeutung der pränatalen Diagnostik angeborener Herzfehler. *Jahrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1992, Biermann Verlag FRG
- 42 Ginsburg N, Cadkin A, Pergament E, Verlinsky Y: Ultrasonographic detection of the second-trimester fetus with trisomy 18 and trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163, 1186-90.
- 43 Goldstein I, Gomez K, Copel JA: Fifth digit measurement in normal pregnancies: a potential sonographic sign of Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5 (1995) 34-37
- 44 Grist T, Fuller R, Albiets K, Bowie J: Femur length in ultrasound prediction of trisomy 21 and other chromosome abnormalities. 1989, *Radiology*, 174, 837-9.
- 45 Hadlock F, Harrist R, Martinez-Poyer J: Fetal body ratios in second trimester, a useful tool for identifying chromosomal abnormalities ?. *J Ultrasound Med* 1992, 11, 81-5.
- 46 Hansman M., Arabin B.: Nonimmune Hydrops Fetalis. I *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Edited by Chervenak F.A., Isaacson G.C., Campbell S., 1993, Little, Brown and Company Boston / Toronto / London. Chapter 90, pp 1027-1050.
- 47 Hauschild R, Beensen V, Eichhorn K, Schulze E: Fetale Triploidie- Diagnostik und Konsequenzen. *Zentr.bl. Gynäkol.* 113 (1991) 111-113
- 48 Heifetz SA: Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and review of literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:345-78
- 49 Herrmann U, Sidiropoulos D: Single umbilical artery: prenatal findings. *Prenatal Diagnosis* 1988, 8, 275-280.
- 50 Hill L, Gutzick D, Belfar R, Hixson J, Rivello D: The current role of sonography in the detection of Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1989, 74, 620-3
- 51 Hoffmann JI, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 42: 641-647, 1978.
- 52 Hoffmann D, Holländer H, Weiser P: The gynecological and obstetrical importance of ultrasonic diagnosis. *Gynaecologia* 164;24, 1967
- 53 Holzgreve W, Curry C, Golbus M, Callen P, Filly R, Smith JC: Investigation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 805-12.
- 54 Holzgreve W, Miny P, Holzgreve A, Rehder H: Ultraschall-Befund als Hinweiszeichen auf eine fetale Triploidie. *Ultraschall* 7 (1986); 169-171
- 55 Holzgreve W, Schloo R, Tercanli S, Miny P, Schlegel W: Erfahrungen mit dem sogenannten „Triple-Screening“ des Down-Syndroms und Schlußfolgerungen für die Praxis. *Biochemische Überwachung der Schwangerschaft, Beihefte der Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatalogie*, Hrsg. von AE Schindler, Enke Verlag Stuttgart, 1992.
- 56 Hook EB: Chromosome abnormalities and sponaneous fetal death following amniocentesis: Further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet* 1983; 35:110-116.
- 57 Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH: First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1411-3.
- 58 Hyett JA, Sebire NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH: Intrauterine lethality of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7 (1996), 101-103.

- 59 Hyett J, Moscoso G, Nicolaide KH: Abnormalities of the Heart and Great Arteries in First Trimester Chromosomally Abnormal Fetuses. *Am J Medical Genetics* 69:207-216 (1997).
- 60 Jeanty P, Romero R, d'Alton M, Venus I, Hobbins JC: In utero sonographic detection of hand and foot deformities. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 595-601.
- 61 Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell C, Heeger S, Evans MI: First-trimester simple hygroma: Cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 156-61.
- 62 Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. London, WB Saunders, 1988.
- 63 Jones T, Sorokin Y, Bhatia R, Zador I, Bottoms S: Single umbilical artery: accurate diagnosis? *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169, 538-40.
- 64 Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S, Pandya P, Cardy D, Nicolaides KH: Coelocentesis: a new technique for early prenatal diagnosis. *Lancet* 1993;341:1623-4.
- 65 Kaffe S, Eliassen C, Wan L, Charlest N, Jansen V, Greco A, Hsu L: A rare case of 68,XX triploidy diagnosed by amniocentesis. *Prenatal Diagnosis* 9 (1989); 857-861
- 66 Keeling JW: Examination of the fetus following prenatal suspicion of congenital abnormality, Keeling JW (ed): *Fetal and Neonatal Pathology*, New York, Springer Verlag, 1987, 99-122.
- 67 Khong T, George K: Chromosomal abnormalities associated with a single umbilical artery. *Prenatal Diagnosis* 1992, 12, 965-8.
- 68 Khuory MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ: Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988, 82:83-90.
- 69 Kraus M, Arbenz U, Günthard J: Kongenitale Herzfehler bei Kindern mit Down-Syndrom. *Schweizerische Ärztezeitung* 1995, 76, 39:1575-77.
- 70 Küster W, Beckmann H, Gebauer HJ, Majewski F: Triploidie bei Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* (1988) 136:210-213.
- 71 LaFollette L, Filly R, Anderson R, Golbus M: Fetal femur length to detect trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1989, 8, 657-60
- 72 Laing FC, Frates MC, Brown DL, Benson CB, DiSalvo DN, Doubilet PM: Sonography of the Fetal Posterior Fossa: False Appearance of Mega-Cisterna Magna and Dandy-Walker Variant. *Radiology* 1994;192:247-251
- 73 Landy HJ, Isada NB, Larsen JW Jr: Genetic implications of idiopathic hydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:114-117.
- 74 Leung A, Robson W: Single umbilical artery. *Am J Dis Child* 1989, 143, 108-111.
- 75 Lockwood C.J., Benacerraf B, Krinsky A, et al.: A sonographic screening method for Down Syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1987, 157,803-6
- 76 Lockwood C.J.: *Sonographic Diagnosis of the Aneuploid Fetus*. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Chervenak F.A., Isaacson G.C., Campbell S., 1993, Little, Brown and Company Boston / Toronto / London. Chapter 97, pp 1123-1134.
- 77 Machin GA: Hydrops revisited: Literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Gen* 1989; 34: 366-390.
- 78 Machin GA: Hydrops, Cystic Hygroma, Hydrothorax, Pericardial Effusions and Fetal Ascites. *Pathology of the fetus and infant*. E.L.Potter and J.M.Craig. 1997; 163-181.
- 79 Marquette G, Boucher M, Desrocher M, Dallaire L: Screening for Trisomy 21 with ultrasonographic determination of biparietal diameter/femur length ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163, 1604-5
- 80 Maxwell DJ, Johnson P, Hurler P: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;89:892-7.

- 81 Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al.: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:886-894.
- 82 Merz E: Hinweisende Diagnostik durch Ultraschalluntersuchung; Dudenhausen JW: Down-Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen. Umwelt & Medizin Verlagsges. Frankfurt/Main 1992, 24-30.
- 83 Meyer H: Herzfehler und ihre Behandlung. Down Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen., JW Dudenhausen, Frankfurt/Main: Umwelt- und Medizin-Verl.-Ges., 1992, 71-73.
- 84 Muller F, Dommergues M, Aubry MC, Simon-Bouy B, Gautier E, Oury JF, Narcy F: Hyperechogenic fetal bowel and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:508-13.
- 85 Murken J, Cleve H: Humangenetik, J. Murken und H. Cleve, Enke, 1994.
- 86 Miyabara S, Nakayama M, Suzimori K, Yonemitsu N, Sugihara H: Developmental Analysis of Cardiovascular System of 45,X Fetuses with Cystic Hygroma. *Am J Med Gen* 68: 135-141 (1997).
- 87 Nadel A, Bromley B, Frigoletto F, Estroff J, Benacerraf BR: Isolated Choroid Plexus Cysts in the Second-Trimester Fetus: Is Amniocentesis Really Indicated ?. *Radiology* 1992; 185:545-548.
- 88 Nicolaides KH, Cheng HH, Abbas A, Snijders RJM, Gosden C: Fetal Renal Defects: Associated Malformations and Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther* 1992 a; 7:1-11
- 89 Nicolaides KH, Snijders RJM et al.: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992 b; 340:704-7.
- 90 Nicolaides KH, Snijders RJM, Cheng HH, Gosden C: Fetal Gastro-Intestinal and Abdominal Wall Defects: Associated Malformations and Chromosomal Abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1992 c; 7:102-115.
- 91 Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992 d; 304:867-9.
- 92 Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJM, Gosden CM: Fetal Facial Defects: Associated Malformations and Chromosomal Abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1993, 8:1-9.
- 93 Nicolaides KH, Snijders RJM: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *British Journal Obstet Gynecol* 1994, 101; 782-786.
- 94 Niemann-Seyde SC, Rehder H, Zoll B: A case of full triploidy (69,XXX) of paternal origin with unusually long survival time. *Clin Genet* 1993; 43:79-82
- 95 Nora JJ, Nora AH: Congenital heart disease: Chromosomal anomalies, Nora JJ, Nora AH (eds): Genetics and Counseling in Cardiovascular Diseases. Springfield, Charles C Thomas, 1978, 9-44.
- 96 Nyberg DA, Shepard T, Mack LA, Hirsch J, Luthy D, Fitzsimmons J: Significance of a single umbilical artery in fetuses with central nervous system malformations. *J Ultrasound Med* 1988; 7:265-273.
- 97 Nyberg DA, Resta R, Hickok D, Hollenback K, Luthy D, Mahony B: Femur length shortening in the detection of Down Syndrome, is prenatal screening feasible?. *Am J Obstet Gynecol* 1990 a, 162, 1247-52.
- 98 Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH: Diagnostic ultrasound of Fetal Anomalies. Text and Atlas 1990b.
- 99 Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok D, Mahony B, Hirsch J: Prenatal Sonographic Findings of Down Syndrome: Review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 1990 c; 76:370-74.
- 100 Nyberg DA, Mahony BS, Luthy D, Kapur R: Single Umbilical Artery: Prenatal Detection of Concurrent Anomalies. *J Ultrasound Med* 10:247-253, 1991.
- 101 Nyberg DA et al.: Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology* 1993; 188:527-31.

- 102 Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al.: Prenatal sonographic findings of Down syndrome: Review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 76: 370, 1990.
- 103 Ostlere S, Irving H, Lilford R: Fetal Choroid Plexus Cysts: A Report of 100 Cases. *Radiology* 1990, 175:753-755.
- 104 Pandya P, Kuhn P, Brizot M, Cardy DL, Niolaides KH: Rapid detection of chromosome aneuploidies in fetal blood and chorionic villi by fluorescence in situ hybridisation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:493-497.
- 105 Pandya PP, Snijders RJM, Johnson S, Nikolaides KH: Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5 (1995) 381-383.
- 106 Persutte WH, Hobbins J: Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6 (1995) 216-229.
- 107 Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ: Natural history of echogenic foci within ventricles of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5 (1995) 92-94.
- 108 Rezai K, Holzgreve W, Schloo R, Tercanli S, Horst J, Miny P: Pränatale Chromosomenbefunde bei sonographisch auffälligen Feten. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 51 (1991):211-216.
- 109 Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Perolo A, Banzi C, Visentin A, Bovicelli L: Distribution of abnormal Karyotypes among malformed Fetuses detected by Ultrasound throughout Gestation. *Prenatal Diagn* 16: 159-163 (1996).
- 110 Roberts DJ, Genest D: Cardiac Histologic Pathology Characteristic of Trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* (1992) 23: 1130-1140.
- 111 Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins J: Prenatal Diagnosis of congenital anomalies. 1988 Appleton & Lange.
- 112 Rosati P, Guariglia L: Transvaginal Sonographic Measurement of Cisterna magna in Fetuses with Abnormal Karyotyp. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11:260-263.
- 113 Rose V, Clark EB: Etiology of congenital heart disease. In: Neonatal heart disease, Freedom J Berlin, Springer Verlag 1992, 3-17.
- 114 Russ PD, Pretorius D, Johnson M: Dandy-Walker syndrome: A review of fifteen cases evaluated by prenatal sonography. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:401-6.
- 115 Saller D, Keene C, Sun C, Schwartz A: The association of single umbilical artery with cytogenetically abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163, 922.
- 116 Schechter A, Fakhry J, Shapiro L, Gewitz M: In Utero Thickening of the Chordae Tendinae.- A cause of Intracardiac Echogenic Foci. *J Ultrasound Med* 6:691, 1987.
- 117 Schemmer G, Wapner R, Johnson A, Schemmer M, Norton J, Anderson W: First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenatal Diagnosis*, 17,2:155-159 (1997).
- 118 Schröcksnadel H, Guggenbichler P, Rhomberg K, Berger H: Komplette Triploidie (69,XXX) mit einer Überlebensdauer von 7 Monaten. *Wien Klin Wochenschr* (1982) 94:309-315
- 119 Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE et al.: Second trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:889-94.
- 120 Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM: Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102 (6): 490-2.
- 121 Sharony R: Fetal Choroid Plexus Cysts- Is a genetic evaluation indicated? *Prenatal Diagnosis*, 17;6:519-524 (1997)
- 122 Shah Y, Eckl C, Stinson S, Woods J: Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements, not reliable screening techniques for Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1990, 75, 186-188.

- 123 Shields L, Uhrich S, Easterling T, Cyr D, Mack L: Isolated Fetal Choroid Plexus Cysts and Karyotyp Analysis: Is it necessary ? *J Ultrasound Med* 15:389-394, 1996.
- 124 Shuangshoti S, Netzkay MG: Neuroepithelial (colloid) cysts of the nervous system. Further observations on pathogenesis, location, incidence and histochemistry. *Neurology* 16:887, 1966.
- 125 Simpson JL, Golbus MS, Martin AO, et al.: *Genetics in Obstetrics and Gynecology*, Philadelphia, Grune & Stratton, 1982
- 126 Simpson JM, Cook A, Sharland G: The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8 (4): 225-8.
- 127 Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH: Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547-55.
- 128 Snijders RJM, Shawa L, Nicolaides KH: Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1119-1127.
- 129 Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH: Fetal Exomphalos at 11 to 14 Weeks of Gestation. *J Ultrasound Med* 14:569-574, 1995a.
- 130 Snijders RJM, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH: Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 6, 1995b, 250-255.
- 131 Snijders RJM and Nicolaides KH: *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Nicolaides KH 1996 a, Parthenon Publishing Group New York, London.
- 132 Snijders RJM: Isolated choroid plexus cysts: should we offer karyotyping ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 8 (1996 b) 223-224.
- 133 Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH: First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 7 (1996 c):216-226.
- 134 Sohn C., Schießer M, Bastert G.: Sensitivity of Ultrasound in Detecting Chromosomal Anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (1996) 8 *Suppl*.
- 135 Spencer K, Noble P, Snijders RJM, Nicolaides KH: First-Trimester Urine Free Beta HCG, Beta Core, and Total Oestriol in Pregnancies Affected By Down's Syndrome: Implications For First-Trimester Screening with Nuchal Translucency And Serum Free Beta HCG. *Prenatal Diagnosis*, 17: 6: 525-538 (1997).
- 136 Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1287-93.
- 137 Thorpe-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH: Prenatal Diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: Associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Ther* 1989; 4: 21-28.
- 138 Trout T, Budorick N, Pretorius DH, McGahan JP: Significance of Orbital Measurements of the Fetus. *J Ultrasound Med* 13: 937-943, 1994.
- 139 Van Zalen-Sprock RM, Van Vugt JMG, Van Geijn HP: First-Trimester Sonography Of Physiological Midgut Herniation And Early Diagnosis Of Omphalocele. *Prenatal Diagnosis*, 17:6; 511-518 (1997).
- 140 Vlietinck RF, Thiery M, Orye E: Significance of the single umbilical artery. *Arch Dis Child* 1972; 47:639-642.
- 141 Wald NJ, Cuckle JS, Densem JW et al.: Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 297 (1988):883-887.
- 142 Walkinshaw S, Pilling D, Spriggs A: Isolated Choroid Plexus Cysts- The Need For Routine Offer Of Karyotyping. *Prenatal Diagnosis* 14:663-667 (1994).
- 143 Wax JR, Blakemore K, Baser I, Stetten G: Isolated Fetal Ascites Detected By Sonography: An Unusual Presentation Of Turner Syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 862-3.

- 144 Witkowski R., Prokop O., Ullrich E.: Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 1995
- 145 Wladimiroff J, Bhaggoe W, Kristelijn M, Coen-Overbeek T, Den Hollander N, Brandenburg H, Los F: Sonographically determined anomalies and outcome in 170 chromosomally abnormal fetuses. *Prenatal Diagnosis*, 15 (1995):431-438.
- 146 Zerres K, Schüler H, Gembruch U, Bald R, Hansmann M, Schwanitz G: Chromosomal findings in fetuses with prenatally diagnosed cysts of the choroid plexus. *Hum Genet* (1992) 89:301-304.

THESEN

1. Während man bei Lebendgeborenen mit Chromosomenstörungen von einer gleichmäßigen Verteilung zwischen autosomalen Aberrationen, gonosomalen Aberrationen sowie der Gruppe der Strukturdefekte ausgeht (jeweils ein Drittel), muß man pränatal mit einer doppelt so hohen Rate an numerischen Störungen der Autosomen rechnen. Fast zwei Drittel (63%) aller 118 Fälle fetaler Chromosomenanomalien, die in einem Zeitraum von 3,5 Jahren (1994-1997) an der Abteilung für „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Universitätsfrauenklinik der Charité diagnostiziert wurden, waren autosomale Trisomien bzw. Triploidien. Der Anteil gonosomaler Störungen und der Mosaik sowie Strukturaberrationen ist pränatal deutlich geringer (jeweils 19%). Daten aus neonatologischen Statistiken geben somit nicht die reale Situation, die man im II. Trimenon vorfindet, wider. Diese Verschiebung wird auf die hohe Rate letaler Fehlbildungen bei Feten mit autosomalen Trisomien und Triploidie zurückgeführt, die häufig intrauterin zum Absterben des Feten führen.
2. Feten mit Chromosomenaberrationen können pränatal mittels Ultraschall entdeckt werden. Dabei achtet der Untersucher sowohl auf strukturelle Anomalien als auch auf Hinweiszeichen. Dennoch entgehen etwa 7% aller Fälle der sonographischen Entdeckung dadurch, daß sie im Ultraschall keine Auffälligkeiten aufweisen. Die fetale Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie gehen in nahezu allen Fällen mit strukturellen Anomalien einher. Im Gegensatz dazu findet man im Ultraschall bei einem Drittel der Feten mit Down Syndrom keine Auffälligkeiten, so daß sonographisch nicht in allen Fällen der Verdacht auf eine Chromosomenanomalie gestellt werden kann. Während bei Feten mit Trisomie 21 durchschnittlich ein bis zwei Fehlbildungen vorliegen, sind die Trisomie 18, Trisomie 13, die Monosomie X und die Triploidie mit einer höheren Anzahl von Fehlbildungen assoziiert (im Durchschnitt 2-3).
3. Bei Feten mit Chromosomenstörungen findet man (mit abnehmender Häufigkeit) die folgenden Anomalien: kardiovaskuläre Fehlbildungen, frühe intrauterine Wachstumsretardierung, Anomalien der Secundinae, kraniofaziale Fehlbildungen, Hygroma colli, Extremitätenfehlbildungen, nichtimmunologischer Hydrops fetalis, Fehlbildungen des Zentralnervensystems, der Nieren und des Abdomens (insbesondere Omphalocele und Duodenalstenose). Bei Diagnose einer der genannten Fehlbildungen ist immer die invasive Diagnostik zur Bestimmung des fetalen Chromosomensatzes indiziert.
4. Chromosomenaberrationen sind mit einem bestimmten Spektrum an Herzfehlern assoziiert, während andere Herzfehler eher selten sind. Chromosomenstörungen gehen vor allem mit Endokardkissendefekten, konotrunkalen Anomalien und linksseitigen Ausflußtraktobstruktionen einher. In dieser Untersuchung konnte keine Drehungsanomalie, Transposition der großen Arterien oder Stenose/Atresie der Pulmonalklappe bei Feten mit Chromosomenanomalie nachgewiesen werden. Während für Feten mit Down Syndrom Endokardkissendefekte charakteristisch sind, findet man bei Feten mit Trisomie 18 typischerweise Ventrikelseptumdefekte und konotrunkale Anomalien. Feten mit Trisomie 13 haben vor allem atrioventrikuläre Septumdefekte und Obstruktionen des linksseitigen Ausflußtraktes. Bei Feten mit Triploidie herrschen atrioventrikuläre Septumdefekte vor. Die für die fetale Monosomie X typische kardiovaskuläre Anomalie ist die Obstruktion des linksseitigen Ausflußtraktes.
5. Folgende sonographische Zeichen sind Hinweis für das Vorliegen einer chromosomalen Aberration und sollten bei der Ultraschalluntersuchung berücksichtigt werden: relativ verkürzte Femurlänge, Pyelectasie, singuläre Umlikalarterie, Nackenödem, echogener Focus im Herzen, echogener Darm, Plexus choroideus-Zysten, hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers, dilatierte Lateralventrikel und Cisterna magna sowie Brachycephalie. Isolierte Hinweiszeichen ohne zusätzlichen Anomalien sind bei Chromosomenstörungen sehr selten. Bei Diagnose eines dieser Hinweiszeichen ist die gezielte Suche nach weiteren Anomalien oder Fehlbildungen indiziert. Liegen gleichzeitig zwei Hinweiszeichen vor, sollte der Schwangeren die invasive Diagnostik angeboten werden.

6. Die Einbeziehung von Hinweiszeichen als Marker fetaler Chromosomenstörungen erhöht die Sensitivität des Ultraschalls bei der pränatalen Entdeckung. Während bei 17% der Feten keine Fehlbildungen vorlagen, war nur bei 14% der Scoring Index nach Benacerraf et al. (1994)[12] negativ (Score unter 2). Wurden zusätzliche Hinweiszeichen, die in diesem Score nicht enthalten sind, hinzugezogen, fand sich nur noch bei 7% keine Auffälligkeit.
7. Hinweiszeichen sind relativ unspezifisch, das heißt, sie sind bei den verschiedenen Chromosomenstörungen anzutreffen. Dennoch lassen sich unterschiedliche Häufigkeiten nachweisen. So sind das Nackenödem, die Pyelectasie und die hypoplastische Mittelphalanx des fünften Fingers vor allem Zeichen beim fetalen Down Syndrom. Eine Häufung an Plexus choroideus-Zysten findet sich bei Trisomie 18, eine singuläre Umbilikalarterie bei Trisomie 18 und Trisomie 13. Feten mit Turner Syndrom haben bis auf eine verkürzte Femurlänge kaum Hinweiszeichen.
8. Die einzelnen Syndrome weisen pränatal eigene Spektren an Fehlbildungen auf, so daß bereits anhand der vorliegenden Anomalien der Verdacht auf die entsprechende Chromosomenstörung geäußert werden kann.
9. Das fetale Down Syndrom geht vor allem mit kardiovaskulären Fehlbildungen (49%) und Anomalien des Fruchtwassers und der Plazenta (29%) einher. Mit deutlich geringerer Häufigkeit liegen kraniofaziale Dysmorphiezeichen (14%), intrauterine Wachstumsretardierung (11%), Hygroma colli (11%), ein nichtimmunologischer Hydrops fetalis (11%) und Duodenalstenose (9%) vor. Fehlbildungen des Zentralnervensystems, der Extremitäten und der Nieren sind bei Feten mit Trisomie 21 selten.
10. Für das Edwards und Patau Syndrom ist pränatal ein breites Spektrum sämtlicher Fehlbildungen charakteristisch. Beide Chromosomenstörungen zeigen eine hohe Rate an kardialen Fehlbildungen, Zentralnervensystem- und Extremitätenfehlbildungen sowie intrauteriner Wachstumsretardierung. Während bei Feten mit Trisomie 18 das Vorliegen einer Omphalocele typisch ist, sprechen kraniofaziale Fehlbildungen in erster Linie für eine Trisomie 13. Die Differentialdiagnose zwischen beiden Syndromen ist aufgrund der überlappenden Erscheinungsbilder nicht immer möglich.
11. Das gleichzeitige Vorliegen einer (meist asymmetrischen) intrauterinen Wachstumsretardierung und Auffälligkeiten der Secundinae, insbesondere vakuolige Plazenta und Oligo- bzw. Anhydramnion, ist charakteristisch für die Triploidie. Außerdem finden sich bei einem Drittel der Feten Herzfehlbildungen (36%) und bei jeweils 18% Fehlbildungen des Zentralnervensystems, im Bereich des Gesichtsschädels, der Nieren und Extremitäten.
12. Feten mit Turner Syndrom entwickeln aufgrund von lymphovaskulären oder kardialen Fehlbildungen nahezu alle bis zur 20. Schwangerschaftswoche ein zystisches Hygroma colli. In der Mehrzahl der Fälle ist dies mit einem nichtimmunologischen Hydrops fetalis (63%) assoziiert. Gleichzeitig liegen häufig Auffälligkeiten der Secundinae (44%) und eine Wachstumsretardierung (38%) sowie bei einem geringeren Anteil orthotope Nierenfehlbildungen (13%) vor.

DANKSAGUNG

Diese Arbeit entstand in der „Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie“ an der Universitätsfrauenklinik der Charité Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Bollmann. Ihm danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen und seine wertvollen Hinweise.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. R. Chaoui für die Betreuung der Arbeit, die Einführung in die Thematik und die Hilfsbereitschaft. Er hat mit seinen kritischen Hinweisen maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen und durch sein Engagement und seine Begeisterung mein Interesse für die Pränatale Medizin geweckt.

Für die freundliche Unterstützung möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Pränatale Diagnostik und Therapie“, insbesondere bei Herrn Dr. med. K. Kalache, Herrn Dr. med. K.S. Heling, Herrn Dr. med. J. Hartung, Herrn Dipl.-Ing. Nguyen-Dobinsky, den Schwestern der Abteilung sowie bei Frau Magerstädt recht herzlich bedanken.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne die unzulässige Hilfe Dritter und nur unter Nutzung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Berlin, den 8. Januar 1998

Anke Bierlich

LEBENS LAUF

Name: Anke Bierlich

geb. am: 11.08.1972

Geburtsort: Riesa

1979-1981 Besuch der „Ernst Thälmann Oberschule“ Riesa

1981-1989 Besuch der Polytechnischen Oberschule „Heinrich Pestalozzi“ Riesa mit erweitertem Russisch-Unterricht

1989-1991 Abitur an der Erweiterten Oberschule „Max Planck“ Riesa,
Sprachkundigenprüfung II Russisch
Sprachkundigenprüfung I Englisch

1991-1992 Pflegepraktikum, Theresienkrankenhaus Mannheim

seit 1992 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin

1994-1995 Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Valencia /
Spanien im Rahmen des europäischen Austauschprogrammes
„Erasmus“

Sprachkenntnisse: Spanisch, Englisch, Russisch

Berlin, Januar 1998